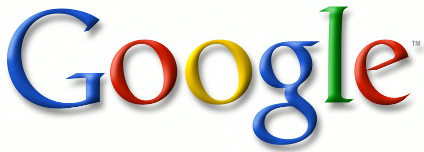
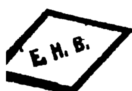
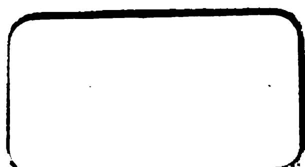



E. H. B.



ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

PUBBLICATO DA

G. BIZZOZERO (Torino) — C. BOZZOLO (Torino) — P. FOÀ (Torino)
C. GIACOMINI (Torino) — C. GOLGI (Pavia) — L. GRIFFINI (Genova)
N. MANFREDI (Pisa) — E. MARCHIAFAVA (Roma) — A. MOSSO (Torino)
L. PAGLIANI (Torino) — E. PERRONCITO (Torino) — E. SERTOLI (Milano)
C. TARUFFI (Bologna) — G. TIZZONI (Bologna)

E DIRETTO DA

G. BIZZOZERO

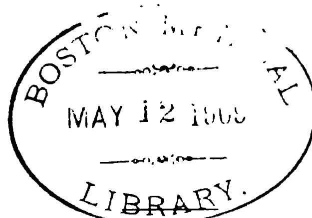
VOLUME VENTESIMOPRIMO

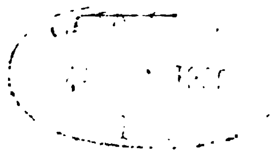
CON 9 TAVOLE E 21 INCISIONI



TORINO
CARLO CLAUSEN

1897.





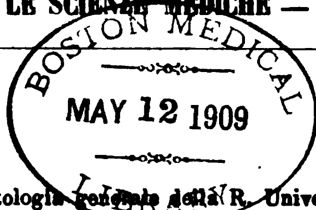
Torino — VINCENZO BONA, Tip. di S. M.

INDICE

delle materie contenute nel presente volume.

MEMORIE ORIGINALI

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXI. N. 1.



Istituto di Patologia generale della R. Università di Pisa.

RICERCHE

SULLE ALTERAZIONI DELLA RETINA

NELLA INFEZIONE ACUTA DA MALARIA

MEMORIA

DEL

Prof. Giuseppe GUARNIERI

(Tav. I)

È noto ai medici che le febbri malariche gravi sono accompagnate talvolta da lesioni della funzione visiva. Mentre in alcuni casi si osservano disturbi oculari passeggieri ed intermittenti, che si ripetono con il sopravvenire di nuovi attacchi febbrili, in altri si ritrovano fenomeni molto più gravi, come per esempio emiopie, amaurosi permanenti. Alcune volte poi, in seguito a ripetuti accessi malarici, gl'infermi vanno incontro ad una diminuzione della potenza visiva, che può persistere per lungo tempo od anche permanentemente dopo la completa guarigione dalla infezione.

Di questi sintomi oculari che accompagnano o sussieguono l'infezione malarica è fatta ampia menzione tanto nella letteratura medica antica, quanto in quella più vicina ai nostri tempi.

In questa nota non potendo, per amore di brevità, riassu-

mere tutto quanto si trova scritto intorno a tale argomento, mi limito a far cenno di alcune pubblicazioni più recenti e più importanti.

Nel « Manuale di Oftalmologia » di Graefe e Saemisch il Leber (1) riporta una ricca serie di lavori sulle amaurosi nelle febbri intermittenti, la maggior parte dei quali appartengono ad epoche anteriori all'uso clinico dell'oftalmoscopio. Egli fa un'accuratissima esposizione di queste notizie cliniche, delle quali, lontano da centri malarici, non ebbe mai agio di eseguire controlli personali. È degno di nota che il Leber si fermi a considerare il fatto che gli esami oftalmoscopici del fondo dell'occhio in tutti i casi di amaurosi intermittente (Detzmann, Kenigstein) dettero sempre reperti assolutamente negativi.

A proposito poi di un lavoro del Jacobi intorno ad un caso di amaurosi continua in una donna affetta da cachessia palustre egli esprime i suoi dubbi sulla origine primitiva malarica delle lesioni del fondo oculare. Siccome l'immagine oftalmoscopica della retina in questo caso dimostra una nevrite ottica di alto grado con edema peripapillare, il Leber non ritiene esclusa la probabilità che tali lesioni sieno etiologicamente rilegate ad alterazioni renali, che d'altronde sono reperto anatomico comune della infezione malarica, specie delle cachessie profonde (retinite albuminurica postmalarica).

Molte altre pubblicazioni (Galezowschy, Berenger-Feraud, Santos-Fernandez, ecc.) attestano l'interesse dei medici nel raccogliere dati scientifici per la illustrazione di un capitolo della patologia così poco noto. Ma la maggior parte di esse sono pure e semplici osservazioni cliniche corredate da esami oftalmoscopici spesso incerti ed incompleti. Fra esse però vanno menzionate per l'accuratezza e la precisione delle ricerche le osservazioni di S. Mackenzie (2) fatte su tre casi

(1) Graefe und Saemisch, « Handbuch der gesammten Augenheilkunde », Fünfter Band, S. 960.

(2) Gowers, « Manuale ed Atlante di oftalmoscopia medica ».

di febbri a periodo terzanario. Egli descrive dei tre malati, oltre il quadro clinico, il reperto oftalmoscopico, che è caratterizzato dalla presenza di numerose emorragie nella regione peripapillare della retina. A tal proposito fa notare che queste lesioni del fondo dell'occhio non sono accompagnate nè da albuminuria, nè da altro sintomo che possa dar luogo a sospetto di malattia renale.

Ma intanto in questi lavori mancano assolutamente ricerche anatomo-patologiche le quali illustrino le osservazioni cliniche, dimostrando indubbia la natura malarica delle manifestazioni morbose descritte.

Solo F. Poncet (1), che io mi sappia, fece indagini con questo indirizzo. Egli nella sua memoria intitolata *De la rétino-choroïdite palustre* pone in rilievo, che per la infezione malarica nell'occhio solo il fondo si trova leso, e che le alterazioni si possono apprezzare con l'oftalmoscopio in un percentuale di casi molto limitato. Queste alterazioni oftalmoscopiche consistono nella *congestione della papilla*, *nell'edema peripapillare e nelle macchie emorragiche.* A queste osservazioni egli aggiunge alcune ricerche anatomiche eseguite in quattro bulbi oculari tolti a due cadaveri di malarici, l'uno morto per febbre perniciosa, l'altro per profonda cachessia. Tanto nell'un caso che nell'altro egli rinvenne alterazioni dei vasi caratterizzate specie dal fatto, che *i capillari non contengono che globuli bianchi, i quali tutti posseggono una zolla di pigmento nero-carbone al loro centro.* A volta questi piccoli vasellini ne sono completamente ostruiti, e le *pareti alterate* permettono la fuoriuscita di *globuli rossi*, effettuandosi così delle vere *emorragie rosse* (!).

Le inesattezze, nelle quali è incorso il Poncet in queste sue osservazioni, sono in parte dovute al fatto che al tempo della pubblicazione della sua memoria non erano stati ancora iniziati sui malarici quegli studi ematologici, che poi con-

(1) Poncet, « De la rétino-choroïdite palustre » (*Annales d'oculistique*, Mai-Juin 1878).

dussero all'acquisto della dottrina attuale sulla etiologia e patogenesi della malaria.

Alle ricerche di Poncet seguirono le osservazioni del Teillais di Nantes (1), il quale ritenne, che per l'infezione malarica si possono avere ambliopie curabili con i sali di chinina. Esse possono presentarsi sotto i più svariati aspetti: dai disturbi fugaci della visione fino alla cecità completa. E così, mentre alcune volte le ambliopie malariche sono dovute ad evidenti alterazioni del fondo dell'occhio apprezzabili con i mezzi ordinari d'investigazione oftalmoscopica, altre volte invece esse sono causate dall'azione di *veleni tellurici sugli apparati nervosi dell'occhio.* Queste ipotesi del Teillais sono fondate sopra ricerche che non rappresentano certo un progresso nello studio scientifico dei sintomi oculari nella malaria.

Per l'interpetrazione di questi fenomeni patologici è evidente, che non sono sufficienti le sole osservazioni cliniche, e l'uso dell'oftalmoscopio non conduce sempre a nozioni più complete. Difatti molto spesso la lesione della funzione oculare è accompagnata da reperti oftalmoscopici negativi, che da soli, come abbiamo visto, conducono inevitabilmente all'idea dell'*amaurosi sine materia.* A questo concetto, che rappresenta una evidente illusione del possesso della verità, mi sembra debba preferirsi l'ipotesi di lesioni materiali, che non si possono apprezzare con i mezzi attuali d'investigazione clinica. È logico ritenere, che costantemente dalle più lievi e passeggere lesioni malariche dell'apparecchio della visione, alle più gravi e permanenti vi sieno relazioni strettissime patogenetiche. Le amaurosi permanenti quindi che sono connesse d'ordinario a lesioni anatomiche ben note (emorragie, ecc.) rilevabili con l'esame oftalmoscopico, non possono essere considerate in altro modo, che come fatti patologici secondari e conseguenze di ben altre lesioni primitive ed iniziali.

---

(1) Teillais, « De l'amblyopie par intoxication paludéenne » *Annales d'oculistique,* t. XCV, p. 234 (*Société Française d'Ophtalmologie*, 4e Congrès).

Nulla di più ovvio di ritenere, che in una serie di fenomeni patologici dai più fugaci ai più gravi in dipendenza del medesimo movente causale vi sia una successione ed estensione di fatti nel sustrato anatomico. Si comprende quindi facilmente a priori, che la conoscenza dei reperti istopatologici nei suoi più minuti particolari dovrà essere la base della dottrina sui sintomi oculari nella infezione malarica.

Mi è sembrato che alla interpetrazione dei sintomi oculari nella malaria potessero contribuire alcune mie ricerche sulle alterazioni della retina nella infezione malarica acuta.

Nel corso di alcuni anni ho potuto raccogliere un sufficiente materiale di studio. I bulbi oculari, sui quali ho fatte le mie preparazioni, provengono da 10 cadaveri di persone morte per febbri perniciose nella massima parte comatose. Le fissazioni e l'induramento in quattro di questi casi furono fatti con l'alcool rinnovato ripetutamente nei due primi giorni della immersione.

In altri due casi i pezzi furono fissati in una soluzione acquosa di sublimato corrosivo della formula seguente: *Bicloruro di mercurio grm.* 10 — *Acqua distill. grm.* 100 — *Cloruro di sodio grm.* 1 — *Acido acetico grm.* 0,50. — Da questo liquido fissatore dopo un tempo che variava dai 20 minuti ad un ora e più, venivano, previa lavatura in acqua stillata, passati nell'alcool a 60° e conservati successivamente nell'alcool a 90°.

Nel rimanente dei casi ho adoperato come fissatore una soluzione del 2 % di bicromato di potassa in acqua stillata alla quale aggiungevo l'1 % di bicloruro di mercurio. Nella soluzione fatta e filtrata di recente venivano tenuti i visceri ridotti in piccoli pezzi e i bulbi oculari per 24-48 ore riparati dalla luce. Dopo accurata lavatura in acqua stillata venivano passati nella consueta serie degli alcool con l'aggiunta di alcune gocce di tintura alcoolica di jodio. Con questa miscela specialmente ho ottenute delle preparazioni nettissime, specie per ciò che riguarda il contenuto dei vasi sanguigni.

I bulbi oculari, qualunque fosse il mezzo di fissazione, venivano immersi dopo l'estrazione in abbondante quantità di liquido, e dopo qualche tempo sulla sclerotica si praticavano delle incisioni multiple con una lama di rasoio per facilitare la penetrazione del liquido nelle membrane interne.

Le sezioni per i preparati microscopici furono fatte con le inclusioni in paraffina ed in celloidina, e furono messe in serie con gli usuali metodi tecnici. Per la colorazione ho adoperato di preferenza l'ematossilina e più specialmente la miscela del Sanfelice e del Delafield. Con questi liquidi si ottengono delle preparazioni molto adatte sia colorando le retine in massa, sia colorando volta a volta le sezioni. Nettissime preparazioni ottenni anche adoperando una soluzione acquosa di turchino di metilene o di rosso di Magenta, come propone il Bignami, o servendomi della miscela del Biondi.

Dallo studio di questo materiale si desumono nozioni, le quali mi sembrano non affatto prive d'interesse scientifico. I fatti messi in evidenza dimostrano, che sebbene le stesse leggi regolatrici dei processi patologi, che si svolgono nei visceri nel corso della infezione malarica, valgono per lo sviluppo delle alterazioni nella retina, pure in quest'organo esse si presentano con una impronta tutt'affatto speciale in rapporto strettissimo con la struttura istologica propria. Questi dati anatomo-patologici, desunti dai casi mortali di malaria acuta, dove la infezione si colpisce in atto, conducono agevolmente al giudizio della evoluzione dei fenomeni fisio-patologici, e per essi si può indurre la ragione di essere dei vari disturbi della funzione visiva. Solo così mi è parso si possa recare un contributo utile alla interpetrazione dei sintomi oculari nella infezione malarica, quando è impossibile, per ragioni che facilmente si comprendono, di poter raccogliere e studiare materiale anatomico corrispondente a tutta la serie dei fenomeni clinici.

Nella infezione malarica la retina esaminata a fresco e ad occhio nudo non presenta alterazioni apprezzabili. Non si riesce mai a riconoscere in essa la melanemia in atto, anche quando l'aspetto caratteristico del cervello e degli altri visceri la dimostrano gravissima. Solo in un caso di perniciosa nel quale si ritrovavano numerose emorragie cutanee, se ne videro pure alcune puntiformi in vicinanza della papilla da un sol lato. Queste osservazioni macroscopiche però vennero fatte in pochi casi solamente, e non furono ulteriormente ripetute, perchè le manovre necessarie riducevano la retina in condizioni poco adatte per gli studi istologici.

Con l'esame microscopico invece si riesce a porre in evidenza alterazioni che si ripetono con molta costanza. Prima di tutto osservando ad un ingrandimento di 90 diametri (Hartnach, sist. 4, ocul. 3) delle sottili sezioni di retina malarica preparate in serie risaltano evidentissime le alterazioni dei vasi sanguigni. Seguendo nello studio le vene si nota molto frequentemente, che il loro corso è più tortuoso del normale e le pareti non conservano il loro parallelismo consueto. Esse discostandosi l'una dall'altra in modo irregolare, presentano delle deformazioni a guisa di gozzi. Questi sfiancamenti si ritrovano più specialmente nelle vicinanze della riunione di due rami in un solo vaso venoso.

Nelle sezioni trasversali quelle vene, le quali decorrono vicine per piccolo tratto prima di riunirsi in un sol vaso, sono così fortemente dilatate da deformarsi a vicenda. Ordinariamente i vasi maggiori comprimono quelli di minor calibro, e, quando essi sono di grandezza pressochè uguale, le pareti in rapporto sono appianate, e le curve da questo lato acquistano raggi maggiori. Queste deformazioni e queste dilatazioni in alcuni casi possono raggiungere delle proporzioni enormi. Le aree delle sezioni vasali allora acquistano un aspetto svariato ed irregolare, e si estendono negli strati retinici esterni alterando in essi l'ordine normale degli elementi cellulari. Lesioni come queste però si rinvengono solo nei casi più gravi d'infezione, specialmente in quelli, nei quali per i dati ana-

tomo-patologici, si può presumere vi sieno stati molteplici attacchi perniciosi.

Anche le arterie in questi casi sono turgide e piene di elementi sanguigni, ma non si presentano mai deformate.

I capillari si mostrano sempre fortemente iniettati anche quando le vene e le arterie non sono soverchiamente distese. Mentre nei preparati di retina normale la rete capillare senza massa d'iniezione è tracciata assai incompletamente, in quelli di retina malarica le anse capillari essendo il più delle volte ripiene di elementi pigmentati, appaiono mirabilmente disegnate.

Le guaine linfatiche perivasali, specie quelle che accompagnano i vasi venosi, sono molto spesso dilatate e distese, e si presentano come delle larghe irregolari lacune. Esse contengono a volte una sostanza finamente granulosa o filamentosa, che assume un debole color rosa con la eosina. In mezzo a questa sostanza, che del resto facilmente cade e si perde per i meccanismi di preparazione, sono sparsi rari elementi cellulari. Queste dilatazioni edematose non sono limitate solamente alle lacune linfatiche che accompagnano i vasi, ma si diffondono anche alcune volte agli altri spazi linfatici della retina. Allora il fine intreccio dei prolungamenti protoplasmatici nello strato plessiforme si mostra come rarefatto, ed i fasci delle fibre del nervo ottico sono divisi da spazi chiari trasparenti. Il che dimostra che nelle profonde infezioni si possono determinare nella retina edemi, i quali del resto più particolarmente sogliono colpire la papilla e le regioni peripapillari.

Come sopra già abbiamo ricordato, con le alterazioni dei vasi sanguigni e delle vie linfatiche si determinano variazioni dei rapporti normali fra i diversi strati retinici. Esaminando i preparati a piccolo ingrandimento la relazione fra l'ectasia dei vasi e le deformazioni della regolare disposizione a serie degli elementi cellulari della retina apparisce evidente.

Risulta così, che la retina si trova disordinata nella sua normale topografia solo in corrispondenza delle maggiori diramazioni venose. Lo strato delle fibre del nervo ottico il più

delle volte non appare spostato dalla sua consueta disposizione od è di poco più ondulato verso la superficie del vitreo, mentre le cellule gangliari risentono evidentemente della compressione variando in modo irregolare la propria giacitura. Quello che maggiormente però viene ad essere disordinato è lo strato molecolare. Esso si mostra disteso contro gli altri strati retinici sporgendo verso l'esterno. Nelle sezioni retiniche nelle quali i grossi vasi sono tagliati trasversalmente la sporgenza di questo strato si riconosce facilmente per una ondulazione della linea di limite con lo strato granulare adiacente. Gli elementi cellulari poi di questo strato vengono spostati verso le parti laterali ed all'altezza maggiore dell'ondulazione i nuclei sono assai rari, ed esso apparisce esile, assottigliato od anche interrotto in corrispondenza delle ectasie vasali (Fig. 1ª). Gli altri strati retinici, a giudicare dalle apparenze, risentono assai meno degli effetti della stasi sanguigna.

Intanto alla mente si presenta spontanea la riflessione se tali alterazioni non sieno dovute ad artifizio di preparazione. Ma un dubbio simile viene presto rimosso pensando, che i fatti testè descritti non si rinvengono mai in retine normali tolte e preparate in condizioni del tutto simili. Tanto più poi si è spinti a ritenere, che questi fatti sieno delle vere e proprie alterazioni patologiche, quando si vede che con assoluta costanza essi si presentano nei preparati eseguiti con i più svariati metodi tecnici; e che le migliori preparazioni, le più dimostrative, si ottengono con le inclusioni in paraffina, dove sono rese impossibili le deformazioni meccaniche per la omogenica consistenza fatta assumere al pezzo da sezionare.

Resta quindi fuori di dubbio, che nella infezione acutissima mortale da malaria, per la stasi sanguigna e per i consecutivi spandimenti edematosi, si determina una deformazione dell'ordine anatomico della retina, specie a spese dello strato molecolare interno e di quello dei granuli corrispondenti.

Naturalmente nel contenuto dei vasi retinici, come avviene per quello di altri organi, si osservano le note alterazioni delle cellule sanguigne dovute alla vita parassitaria degli

ematozoi malarici. Anche a piccolo ingrandimento si vede che i globuli rossi ammassati per la stasi sanguigna nei vasi, contengono corpicciuoli ordinariamente provvisti di granulini pigmentali. Questi eritrociti plasmodiofori si rinvengono tanto nelle arterie che nelle vene, e parrebbe che in queste specialmente fossero accumulati in maggior numero.

Nelle cavità dei capillari si osservano esclusivamente globuli rossi così alterati. Tanto nella rete più interna a larghe maglie, che irriga specie la serie delle cellule gangliari, quanto in quella più esterna a maglie più strette, che serpeggia fra gli elementi dello strato granulare interno, si nota una stasi globulare, ed i globuli rossi sono amebiferi ed il più delle volte pigmentati. Sulla natura di questi elementi cellulari non può cadere alcun dubbio, e non possono in nessun modo essere scambiati per leucociti pigmentiferi, come ha fatto il Poncet nelle ricerche sopramentovate.

I leucociti pigmentiferi occupano piuttosto le grandi sezioni dei vasi ed in particolar modo quelle delle vene, dove sembrano accumulati in numero maggiore che altrove. Essi giacciono nelle cavità vasali senza una legge di distribuzione, occupando di essa ora il centro, ora la zona parietale. Alcune volte sono ammassati in numero così cospicuo da chiudere quasi per intero il lume del vaso. Altre volte questi conglomerati cellulari sono addossati ad una parete e fanno sporgenza verso la parte centrale della sezione vasale a guisa di uno sprone.

In un altro sistema vasale, che, come è noto, ha grandissima importanza per la nutrizione degli strati nevroepiteliali della retina, si rinvengono leucociti melaniferi (Fig. 2ª). Nei vasi della coroidea, specie nella rete coriocapillare, in mezzo ai globuli rossi si trovano d'ordinario un grande numero di fagociti pigmentati. Talvolta essi occupano tutta per intero la sezione di uno o di più gruppi di capillari. Esaminando tagli trasversali di coroide tratta dal fondo oculare nei casi più gravi di perniciosa, mentre in alcuni punti si osservano queste vere e proprie trombosi leucocitarie, in altri, e più comunemente, si

vede che molti capillari, che sono dei più ampi del corpo umano (Satler), acquistano per la stasi globulare dimensioni enormi comprimendo perfino i ramuscoli adiacenti, i quali appariscono allora vuoti e con le pareti accasciate.

È posto fuor di dubbio oramai da molte osservazioni oftalmoscopiche, che per la infezione malarica si determinano emorragie retiniche. Le mie ricerche, sebbene in numero molto ristretto, mi permettono di confermare il fatto e di determinarne le ragioni di essere. In due casi sono riuscito a fare l'esame microscopico di piccolissimi punti emorragici della retina: in uno tolto da un caso di perniciosa letargica con numerose emorragie puntiformi cerebrali, in un altro da un caso di febbre perniciosa recidivata a breve intervallo di tempo. I punti emorragici che si osservano nei miei preparati hanno la grandezza di 1 o 2 mm. di diametro massimo. Di essi mi avvidi solo con l'esame microscopico. Nei tagli in serie si nota che il versamento emorragico interessa solo alcuni strati più esterni della retina, la regione dei granuli interni, lo strato plessiforme esterno e quello delle cellule visuali. In amendue i casi adunque le emorragie si ritrovano esternamente allo strato molecolare interno; ciò dimostra, che esse sono dovute alla fuoriuscita di globuli rossi dai vasi retinici della porzione più esterna della rete capillare, che come è noto ha maglie più strette dell'altra. I globuli sanguigni usciti dall'alveo vasale sono infiltrati fra gli elementi della retina disorganizzando profondamente i loro rapporti anatomici. Essi sono maggiormente accumulati nello strato plessiforme esterno, e poi a guisa di grosse colonne s'insinuano anche fra i corpi delle cellule visuali, seguendo la direzione delle fibre radiali delle cellule di Müller. Il versamento emorragico non invade la serie dei bastoncelli e dei coni, ma si arresta ordinariamente alla membrana reticulare.

Non cade alcun dubbio, che fra i diversi fatti, dei quali sopra ho date delle brevi notizie, esistono delle relazioni strettissime di patogenesi, per intendere le quali giova ripetere le osservazioni servendosi di lenti a maggiori ingrandimenti e più

perfezionate. Così una nuova serie di fatti si mette in evidenza, con i quali si possono anche interpetrare agevolmente i reperti clinici.

Osservando i preparati con lenti ad immersione è facile convincersi, che nei vasi retinici per l'infezione acuta da malaria si ritrovano accumulati un grande numero di forme parassitarie. Nella maggior parte dei casi i plasmodi si presentano dentro i globuli rossi in diversi stadi di sviluppo; dai piccoli corpicciuoli rotondi senza pigmento, da quelli con granulini pigmentari fino a quelli più avanzati nello sviluppo con blocchetto di pigmento centrale od in evidente segmentazione. Per tal ragione apparisce chiaro, che d'ordinario ne' miei casi si è di fronte a processi gravissimi d'infezione, nei quali si ritrova la presenza simultanea di varie fasi di sviluppo dell'ematozoo, con più generazioni di parassiti, delle quali ordinariamente ne prevale una. Questo reperto ha molta somiglianza con quello dei vasi della corteccia cerebrale; vi è però la differenza che nella retina anche i vasi di grosso calibro contengono numerosi globuli rossi plasmodiofori e specialmente le sezioni delle grandi diramazioni venose. Esiste un caso della mia raccolta, in cui i vasi retinici sono pieni di globuli rossi plasmodiofori, in modo che riesce difficile trovare delle emazie normali; mentre nei corrispondenti preparati delle circonvoluzioni cerebrali esse abbondano nelle maggiori diramazioni vasali, e solo nei capillari si rinvengono globuli rossi lesi dai parassiti.

La distribuzione delle emazie amebifere nella cavità dei vasi retinici è fatta a seconda di leggi costanti. Prima di tutto i capillari contengono d'ordinario globuli rossi con plasmodi appartenenti a stadi molto avanzati del ciclo di lor vita. Molte sono forme con blocchetto pigméntario, altre sono forme in evidente sporulazione. Negli altri vasi maggiori i globuli rossi con parassiti più adulti occupano sempre la parte più periferica della colonna sanguigna (Fig. 3), analogamente a quanto

hanno osservato e descritto per altri visceri il Marchiafava ed il Bignami (1).

Osservando sezioni trasversali di vasi retinici, specialmente di vasi venosi, si vede, che nei casi dove abbondano le sporulazioni la maggior parte dei globuli, che le contengono, sono disposti a strato in contatto con le superfici endoteliali della parete, e sono assai rare quelle sporulazioni che si trovano scostate da essa verso il centro vasale. In altri casi dove fanno difetto i parassiti in fase sporulativa, sono le forme più sviluppate con blocchetto pigmentale o con più granuli di melanina quelle che occupano la zona periferica mentre nella parte centrale dei vasi sono radunati e i globuli, rossi con parassiti giovani e quelli perfettamente normali. Questa disposizione caratteristica dei globuli rossi alterati si dimostra anche assai evidentemente nelle sezioni longitudinali ed oblique dei tronchi vasali. È necessario però in questo caso di avere tutta intera la serie delle sezioni per esaminarle successivamente, poichè l'osservazione di tagli isolati caduti molto eccentricamente radenti alle pareti vasali potrebbe condurre all'idea, che questa legge di distribuzione dei globuli rossi amebiferi certe volte venisse a mancare, mentre è un fatto microscopico costante.

Ma corrisponde questa speciale disposizione degli elementi sanguigni a quella, che essi hanno nella circolazione durante la vita? Queste apparenze sono fenomeni cadaverici o sono i rappresentanti anatomici di fenomeni fisio-patologici? Vero è che la topografia del contenuto dei vasi nei preparati si presenta assai diversa da quella, che appare all'osservazione microscopica durante la vita. Nei vasi, cessata l'azione del cuore, avvenuta la morte, il liquido sanguigno si equilibra obbedendo alle leggi di gravità. Mentre molti vasi si sovrempiono, altri si vuotano, in altri la massa corpuscolare del sangue si

(1) « Sulle febbri malariche estivo-autunnali ». Studi di E. Marchiafava ed A. Bignami (*Bullettino della R. Accademia medica di Roma*, anno XVIII, fasc. V, 1892).

addossa alla parete vasale più bassa. Gli elementi, che posseggono un peso specifico maggiore, si raccolgono nelle parti più declivi. Un altro fenomeno, la coagulazione fibrinosa, concorre a deformare la colonna sanguigna nel periodo agonico e nel determinarsi della morte. Si comprende facilmente, che nelle sezioni trasverse e nelle longitudinali dei vasi fissati in queste condizioni non si trova più la disposizione degli elementi nel rivo sanguigno tal quale si osserva durante la vita, con i corpuscoli rossi nella parte assiale della corrente divisi dalle pareti vasali per gli spazi di Poiseuille.

Ma in alcune condizioni patologiche, per esempio nelle gravi stasi, allorchè lo strato sieroso è completamente abolito, ed i vasi sono totalmente riempiti da globuli rossi, non vi è ragione, perchè debbano avvenire spostamenti nel determinarsi la morte. In tal caso perciò è logico ritenere, che la disposizione degli elementi sanguigni nei preparati microscopici rappresenti il rapporto di essi con la parete vasale durante la vita e la circolazione.

Per tal ragione, nel caso nostro, la caratteristica disposizione eccentrica così regolare delle emazie plasmodiofore non può essere considerata un fenomeno cadaverico in rapporto con la forza di gravità, nè dovuta al formarsi di coaguli agonici e post-mortali. Mi sembra quindi più conforme al vero l'ipotesi, che la disposizione parietale dei globuli rossi alterati dai parassiti della malaria si determini nei vasi durante la vita e nell'attività della corrente sanguigna. Questo modo di vedere trova anche l'appoggio nell'analogia di quanto si osserva per i globuli bianchi nella circolazione normale, e di quanto è stato sperimentalmente dimostrato in tubi di cristallo per il movimento di corpi di diverso peso specifico sospesi nell'acqua (Schlarewsky).

È noto che il parassita della malaria reca ai globuli rossi alterazioni profonde, che diminuiscono l'elasticità della loro massa (Marchiafava, Celli, Bignami, Guarnieri), e mi sembra assai verosimile l'induzione che il peso specifico di essi debba scemare proporzionalmente al grado di alterazione.

Questa alterazione, che fu già studiata nel sangue tolto dalla circolazione durante la vita, è assai manifesta anche nei pezzi anatomici. Nelle sezioni di retina fissata in bicromato di potassa e deuto-cloruro di mercurio i globuli rossi plasmodiofori presentano un aspetto assai diverso dai normali. Molto frequentemente essi si mostrano rotondeggianti, qualunque sia la direzione nella quale sia stato praticato il taglio; senza alcuna colorazione si veggono trasparenti, poco rifrangenti la luce; con le colorazioni, specialmente con la ematossilina, si mette in evidenza in essi una sottile lineola assai netta di contorno. Risulta in questa maniera assai evidente che questi globuli hanno assunto una forma sferulare con un sottile strato esterno di sostanza colorabile, che l'involge completamente, ed un contenuto chiaro, dove solo, astrazione fatta del corpo del parassita, si rinvengono granuli irregolari, che si tingono assai lievemente con le sostanze coloranti. I globuli che presentano quest'aspetto hanno diminuita o completamente perduta la proprietà di colorarsi con la eosina.

I globuli rossi normali, che d'ordinario si rinvengono nelle parti centrali delle sezioni di vasi, si mostrano di forma discoide, stipati fra di loro e posti a coltello come piccole monete. Nelle sezioni colorate assumono una lieve tinta omogenea, ed in essi non si osserva nessuna linea di contorno. Essi si rinvengono nei vasi di certa grandezza, ed è assai difficile di vederli nei capillari, i quali sono piuttosto iniettati di corpuscoli plasmodiofori. Nel maggior numero de' miei casi questi si ritrovano quasi sempre nelle reti capillari, che risultano per tal ragione mirabilmente disegnate.

Le sezioni trasverse delle anse di questi piccoli vasi appariscono nei preparati microscopici come una sottile linea circolare lievemente colorata, che a volte da un lato s'ispessisce e contiene un nucleo. Questi cerchietti limitano il più delle volte completamente il corpo di un globulo rosso che a sua volta contiene un plasmodio ordinariamente pigmentato. Questo contatto completo fra la parete dei capillari e la superficie dei globuli rossi risalta in modo evidentissimo nelle sezioni, ove

i capillari decorrono nel senso longitudinale (Fig. 1, 4). Questi allora appaiono ripieni di piccoli cilindri gli uni in contatto degli altri con l'asse maggiore nel senso longitudinale del vasellino. Questi cilindretti sono niente altro che globuli rossi con plasmodi pigmentati fermi nei capillari e per la compressione modellati al calibro di essi.

Le emazie normali invece si mostrano contorte, allungate a volte come dei veri e proprî bastencelli, ma lasciano sempre degli spazi tra il loro corpo e la parete dei capillari, al calibro dei quali non sono mai modellati completamente.

I capillari della retina non sempre contengono una sola serie di globuli rossi, ne possono contenere nella stessa sezione una quantità assai cospicua per la nota piccolezza del loro calibro. Non è raro il caso di vedere la rete capillare esterna turgida, con le anse rigonfie, che in alcuni punti presentano delle ectasie vere e proprie. Esistono nello strato granulare interno delle sezioni trasverse di capillari, che contengono da 4 a 8 globuli rossi plasmodiofori. Queste dilatazioni ampollari si vedono assai chiaramente nei due casi della mia raccolta nei quali si rinvennero emorragie puntiformi.

In tutti questi fatti vi sono novelle prove, le quali dimostrano che i parassiti della malaria nel ledere profondamente la sostanza vitale dei globuli rossi (discoplasma), alterano anche la nota proprietà di perfetta elasticità, che essi posseggono allo stato normale. Questa disorganizzazione della intima struttura del loro protoplasma viene dimostrata dallo stato sferulare che acquistano in luogo della forma discoide, e da quella specie di duttilità, che apparisce evidente nell'intasamento dei capillari retinici, dove modellandosi completamente come in una filiera, le emazie si trasformano in una serie di piccoli cilindretti. In queste condizioni l'emoglobina in parte viene assunta e trasformata in melanina dal parassita, in parte libera dagl'intimi rapporti, che la tengono normalmente unita allo stroma, abbandona i globuli rossi. Per queste ragioni essi impoveriti di materia colorante e probabilmente più ricchi di acqua, debbono diminuire nel loro peso specifico, che in tal

maniera si avvicina a quello del plasma. Mi pare conforme al vero, che i globuli rossi così alterati abbiano acquistato un peso specifico minore del normale, poichè è noto dalla fisiologia che nel sangue umano i $^{9}/_{10}$ del peso dei globuli rossi disseccati sono rappresentati appunto dalla emoglobina (Füdel-Gauthier).

In queste alterazioni dei globuli rossi prodotta dal parassita della malaria vi sono certo delle gradazioni. Quanto però esse sieno in rapporto con i diversi stadi di sviluppo dei plasmodi è difficile stabilire nei pezzi anatomici, poichè i reperti istopatologici sotto questo punto di vista sono molto spesso incerti e fallaci. Però è certo il fatto, che si rinvengono globuli rossi più profondamente alterati in quei casi d'infezione perniciosa, nei quali abbondano le forme parassitarie nel più avanzato sviluppo del loro ciclo vitale, specie le sporulazioni.

Abbiamo già sopra ricordato, che i leucociti mentre mancano nelle reti capillari della retina, si rinvengono d'ordinario numerosi nelle maggiori diramazioni vasali, specie nelle vene. Esaminando i preparati con lenti d'immersione si vede, che questi leucociti sono per lo più mononucleari e rarissimamente se ne veggono di quelli polinucleati. Negli ammassi di cellule bianche, che occupano fino ad un terzo od anche tutta la sezione vasale sonvi abbondanti linfociti dal nucleo rotondeggiante, ricco di sostanza cromatica, circondato da scarso alone protoplasmatico, i quali, come è già noto, non contengono mai pigmento nella infezione malarica. Accanto ad essi esistono sempre leucociti mononucleari con ricca massa di protoplasma, la quale in alcuni si colora assai intensamente, in altri invece rimane assai sbiadita con la imbibizione di sostanze coloranti. Questi elementi sono ordinariamente carichi di pigmento, che si presenta di color bruno, verdastro o nero, a forma di granuli, di cristallini, di zolle di varia grandezza. Alcune volte esso è libero nel protoplasma, altre volte è contenuto dai parassiti o dai globuli rossi plasmodiofori inclusi.

I parassiti pigmentati inclusi si riconoscono assai facilmente nel protoplasma dei leucociti mononucleari grandi, ma s'incontrano assai raramente. Essi sono colorabili specialmente dal bleu di metilene, presentano contorni indecisi ed un granulino di pigmento nel centro. A volta sono contenuti in globuli rossi ed allora sembrano come incorniciati da un alone rotondeggiante chiaro. Le sporulazioni, anche queste rarissime, sono d'ordinario meglio colorate ed appariscono distinte e nettamente disegnate.

Da queste forme parassitarie vanno distinti alcuni corpicciuoli di forma e di grandezza varia, che s'incontrano nel protoplasma di alcuni leucociti. Essi sebbene perfettamente colorabili come le forme parassitarie, non contengono mai granuli di pigmento, e mi pare possano essere paragonati ai corpicciuoli descritti dal Bastianelli (1), e, d'accordo con quanto egli ritiene, possono essere interpretati per frammenti di nuclei di leucociti disfatti.

Vanno interpetrati poi come resti di protoplasma di leucociti necrotici alcune masserelle, che non si tingono nè con l'ematossilina, nè con il turchino di metilene o se ne imbevono assai tenuamente. Esse contengono delle granulazioni pigmentarie che a volta sono così sottili da dare alla massa un'aspetto quasi polverulento. Sono pur esse rare nei vasi retinici e si rinvengono in quei conglomerati cellulari, di cui sopra abbiamo fatto parola.

Il complesso di questi fatti farebbe ritenere, che nel sangue dei vasi proprii della retina la funzione fagocitica per parte dei leucociti si compiesse con discreta attività. Ma dove questo lavorìo fagocitario apparisce considerevole è certo nel sangue della coroide. Quivi, in quei casi specialmente nei quali l'accesso mortale giunse dopo protratta infezione malarica, i vasi si possono ritrovare quasi per intero ripieni di leucociti grandi con il nucleo vescicolare ricchi di pigmento,

(1) « I leucociti nell'infezione malarica », per il dott. G. Bastianelli, (*Bullettino della R. Accademia medica di Roma,* anno XVIII, fasc. V, 1892).

di granulazioni emoglobiniche e di globuli rossi plasmodiofori (Fig. 2ª). Accanto a questi elementi, che si sorprendono, a giudicare dalla loro struttura, nella pienezza della funzione fagocitica, esistono delle grandi masse protoplasmatiche pigmentate, nelle quali non si riesce a vedere più traccia del nucleo, od esso appare rigonfio e deformato con la membrana nucleare discontinua. Sono questi appunto fagociti necrotici, e sono perfettamente paragonabili a quelli, che assai frequentemente si rinvengono nei capillari dei lobuli epatici e nelle lacune vasali della milza di persone morte per infezione malarica perniciosa.

Altre volte i vasi coroidei sono iniettati da globuli rossi plasmodiofori, che empiono specialmente i capillari più prossimi alle cellule del tappeto. Gli endoteli di questi vasi, in tutte le mie preparazioni, non hanno mai presentate alterazioni apprezzabili, e non hanno certo funzione fagocitica; mentre, come è noto, le lesioni delle cellule endoteliali nelle reti capillari degli altri organi, come nei capillari della corteccia cerebrale, sono un reperto molto comune dell'infezione malarica.

Del resto anche nei vasi retinici sonvi così poche alterazioni, che sfuggirebbero se non si ripetessero le ricerche con molta attenzione. Solo in alcuni capillari gli endoteli sono rigonfi, granulosi, con il nucleo sporgente e contenenti nel protoplasma sottilissime granulazioni pigmentarie. Assai raramente essi presentano alterazioni degenerative o necrotiche. In un sol caso di perniciosa comatosa in alcuni capillari, che traversano lo strato dei granuli interni, si nota una evidente degenerazione grassa degli endoteli in più sezioni della stessa serie di tagli. In un altro caso ho potuto osservare, nella sezione di alcuni vasellini, endoteli, che evidentemente contenevano granulazioni emoglobiniche e granuli di pigmento in mezzo a zolle ialine.

Negli altri elementi, che costituiscono le pareti vasali non si riscontrano altre lesioni, ove si eccettuino più o meno grandi accumoli di elementi cellulari negli spazi avventiziali.

Questi elementi, che talvolta costituiscono infiltramenti cospicui, non contengono mai nè pigmento, nè granulazioni emoglobiniche.

Le emorragie puntiformi del fondo oculare sono senza dubbio in rapporto con alcune di queste alterazioni. Abbiamo già visto, che queste emorragie si determinano, almeno nei miei casi, a spese della rete capillare esterna. Esaminando con lente ad immersione le serie di sezioni di retina in corrispondenza di questi punti emorragici, si nota prima di tutto, che i globuli rossi accumulati fra i corpi ed i prolungamenti delle cellule degli strati retinici esterni non presentano alterazioni apparenti. Essi dànno con le sostanze coloranti quelle stesse reazioni, che sogliono dare le emazie perfettamente normali. In nessuna delle sezioni, per quante ricerche io abbia eseguite, non ho rinvenuti globuli rossi fuoriesciti dai vasi contenenti plasmodi e pigmento. Mentre accanto a questi versamenti emorragici i vasi sono ripieni di globuli rossi alterati da parassiti pigmentiferi.

Questi fatti hanno perfetta analogia con i reperti microscopici delle emorragie puntiformi, che a volta si trovano numerosissime nella sostanza bianca degli emisferi e nel bulbo, nelle quali, come hanno già descritto il Bignami ed il Bastianelli (1), i corpuscoli fuoriusciti dai vasi in massima parte non contengono parassiti anche quando i capillari circostanti ne sono completamente intasati.

Sembrerebbe molto ragionevole il ritenere che queste emorragie puntiformi tanto nella retina che nel cervello avvenissero per diapedesi attraverso la parete alterata dei vasellini, e difatti così hanno pensato i summentovati autori. Senonchè per le mie osservazioni io sono spinto a credere, che almeno alcune volte i versamenti emorragici si determinano per vere e proprie lesioni di continuo nella parete vasale. Vero è che non sono mai riuscito a dimostrare tali alterazioni nei vasi

(1) « Osservazioni sulle febbri estivo autunnali ». Comunicazione dei Dott. A. Bignami e G. Bastianelli. Lavori dei Congressi di medicina interna, 1890, pag. 151.

retinici; ma nel cervello, esaminando dei preparati messi in serie in casi di perniciosa letargica, più volte ho osservato in corrispondenza delle emorragie vasellini, nei quali apparisce evidente la discontinuità della parete. Nella sezione longitudinale di arteriuzze della sostanza bianca la piccola rottura, della quale ha avuto origine lo spandimento emorragico, si presenta con i margini irregolari sfrangiati, e chiusa da un trombo che si prolunga nella cavità del vasellino e nel coagulo extra-vasale. Attraverso alla piccola apertura, fino a che non avviene la trombosi, uscendo i globuli rossi si versano nei tessuti circostanti, guidati dai prolungamenti delle cellule della nevroglia nel cervello, e dai prolungamenti protoplasmatici a ricettacoli delle cellule di Müller nella retina; donde la forma speciale a raggiera che assumono le sezioni dei punti emorragici nell'un caso, e la disposizione a colonna nell'altro.

In cotal maniera s'intenderebbe meglio la ragione della netta limitazione dei punti emorragici, come suol dirsi, a focolai multipli disseminati. Nè da questa idea deve allontanare il fatto che nello stravaso si incontrano rarissimamente globuli rossi plasmodiofori, anche quando i vasi ne sono estremamente pieni: poichè si comprende facilmente, che in tali emorragie puntiformi, con lesioni di continuo della parete assai limitate ed irregolari, le emazie alterate debbono incontrare resistenze insormontabili ad uscire dall'alveo vasale.

Ad ogni modo nella retina alle emorragie o limitate od estese tengono dietro alterazioni subitanee della struttura istologica, le quali naturalmente debbono produrre successive neoformazioni di tessuto cicatriziale in sostituzione degli elementi proprî funzionanti dell'organo.

Alterazioni gravi subiscono anche gli apparecchi nervosi della retina in seguito alla stasi sanguigna ed ai concomitanti edemi. L'esistenza di queste alterazioni si deve indurre dal fatto, che l'ordine normale degli elementi dello strato granulare interno specialmente viene ad essere turbato. Il che certo non può non alterare profondamente i rapporti delle espansioni delle cellule orizzontali, di quelle degli spongio-

blasti e delle cellule bipolari, nei prolungamenti delle quali si deve ammettere inoltre l'esistenza di gravi alterazioni di nutrizione. Di esse però posso solo dire, che sono spinto ad ammetterle, perchè nelle aree edematose dello strato plessiforme le espansioni cellulari non si tingono con l'ematossilina, nè con il turchino di metilene; ma null'altro di più preciso ho potuto mai osservare, e sono persuaso che gli usuali metodi di colorazione sono insufficienti per porre in rilievo queste minute lesioni.

Debbo in fine far notare che nella *macula lutea* non ho ritrovata mai alcuna alterazione.

Questi reperti isto-patologici dimostrano una volta di più, come le alterazioni che si rinvengono nei vari organi per la infezione malarica sieno successioni morbose delle lesioni del sangue. Come nel cervello, nel fegato, nella milza ecc., così nella retina ogni alterazione anatomica e quindi ogni disturbo della funzione è secondario alle lesioni dei globuli rossi invasi dai parassiti che nel loro seno compiono il ciclo di vita. Globuli rossi degenerati, plasmodi nei diversi stadî di sviluppo trattenuti ne' vari campi vascolari, specie nelle reti capillari, o inclusi dai leucociti o dagli endotelî, e le consecutive alterazioni di nutrizione cellulare, formano il complesso di fatti anatomo-patologici caratteristici per questa infezione. In cotal maniera risulta evidente la genesi di molti dei vari fenomeni fisiopatologici, che accompagnano la infezione malarica, e mi sembra si possa intendere agevolmente così anche la ragione di essere delle lesioni anatomiche e funzionali della retina.

Nella retina, come sopra abbiamo minutamente descritto, si presentano per la infezione malarica alterazioni della circolazione sanguigna: caratteristiche sono le stasi globulari nei minimi vasellini retinici. È noto che normalmente nei capillari della retina i globuli rossi circolano in grazia della loro perfetta elasticità, allungandosi od accartocciandosi per adattarsi ad un calibro tanto minore del loro diametro massimo.

Si sa difatti, che questi capillari nell'uomo in media misurano appena mm. 0,004 di diametro (Krause). Date queste condizioni istologiche, si comprende facilmente, che le alterazioni nei globuli rossi delle proprietà fisiche del discoplasma debbano condurre inevitabilmente all'intasamento di questi minimi canali sanguigni. Questa stasi globulare non solo ostacola ed abolisce il funzionamento normale degli scambi biochimici tra il sangue e gli elementi cellulari della retina, ma determina per la degenerazione delle emazie e per la presenza dei parassiti viventi in esse *condizioni fisiopatologiche specifiche*, che non possono non ledere profondamente la funzione intera dell'organo. Queste speciali condizioni patologiche si ripetono d'altronde in altri organi dove esistono delle reti capillari assai sottili, per es. in alcuni territori cerebrali, nei quali sono senz'altro la ragione sufficiente della lesione delle funzioni (Marchiafava e Bignami).

Esistono a tal riguardo delle evidenti analogie fra i reperti istopatologici della retina nella malaria acuta e quelli p. es. della corteccia cerebrale, per i quali fino dal 1883 il Marchiafava ed il Celli (1) dimostrarono, che i capillari della corteccia cerebrale nelle perniciose comatose erano *distesi da globuli rossi alterati*. Bisogna però osservare, che la stasi globulare in questi capillari non è dovuta solamente alla esigua piccolezza del loro calibro, che del resto non è minore di quelli della sostanza bianca, ma anche alla struttura e disposizione della rete capillare stessa, che, specie nello strato medio, corrispondente alle grandi cellule piramidali, è a maglie molto strette (Duret). Nelle numerose anastomosi dei capillari della corteccia cerebrale, vicinissime le une alle altre, si debbono riconoscere le condizioni di attrito e difficoltà di circolare alle emazie plasmodiofore, specie di quelle contenenti parassiti nei più avanzati stadi di sviluppo, con le maggiori alterazioni degenerative.

---

(1) E. Marchiafava ed A. Celli, « Sulle alterazioni dei globuli rossi nella infezione da malaria e sulla genesi della melanemia » (*Atti della R. Acc. dei Lincei*, anno CCLXXXI, 1883-84).

Intanto tutto questo spinge la mente a ritenere, che tanto nella circolazione di alcuni distretti cerebrali, che in quella della retina esistono delle vere e proprie *predisposizioni alla stasi globulare.* Difatti è molto verosimile l'ipotesi che in questi organi, per ragioni anatomiche normali, gli eritrociti, che hanno una così alta importanza nei processi biochimici del ricambio materiale (Hamburger), circolino in condizioni di contrarre i più intimi rapporti con elementi cellulari dove si compiono delicatissime funzioni.

Fra le alterazioni della circolazione sanguigna vanno inoltre considerati gl'intasamenti fagocitarii di alcuni vasi retinici e coroidei. Le cellule fagocitiche in questi distretti vasali si sorprendono molto spesso, come abbiam visto, nella massima attività della loro funzione, mentre alcune volte mostrano nel loro protoplasma evidenti segni di degenerazione e di necrosi.

Per interpretare queste alterazioni degenerative o necrotiche dei fagociti nella malaria mi par giusto il ritenere, che esse debbano attribuirsi all'azione di speciali tossine proprie dei parassiti malarici. Analogamente a quanto si osserva in altre infezioni, sembrerebbe che queste sostanze tossiche derivassero dal disfacimento del corpo degli elementi parassitari stessi.

In appoggio di questa ipotesi vi sarebbe oltre che gli argomenti dell'analogia anche il fatto, che essa renderebbe ragione sufficiente di molte delle speciali condizioni, nelle quali certi fenomeni patologici si manifestano nella infezione malarica. Difatti, come è noto, la necrosi colpisce specialmente i grossi leucociti mononucleari, quelli che in particolar modo hanno in questo processo patologico funzione fagocitica. Così pure si rinvengono alterazioni necrotiche o degenerative nelle cellule endoteliali, le quali, come si sa, prendono pur esse grandissima parte alla lotta contro il parassita della malaria. In questi elementi cellulari il protoplasma necrotico o degenerato contiene d'ordinario depositi pigmentari, che fanno supporre disfacimenti di parassiti pigmentiferi. Sembrerebbe così, che con la fusione del corpo dei plasmodi non avvenisse la trasformazione delle tossine in essi contenute senza gravi alte-

razioni dei corpi albuminoidi, che costituiscono il citoplasma degli elementi cellulari ricettatori del parassita.

In base a queste ipotesi sembrerebbe chiara anche la patogenesi di quella necrosi di alcuni globuli rossi descritta dal Marchiafava, dal Celli e dal Bignami con il nome di *ottonamento* per il colore di ottone, che assume in essi l'emoglobina. Questa caratteristica alterazione di alcuni globuli rossi, che si incontra sovente nel periodo di preparazione dell'accesso delle terzane estivo-autunnali, verrebbe per tal ragione ad essere considerata come una necrosi del globulo dovuta al diffondersi delle tossine proprie del corpo del parassita morto nel citoplasma del globulo stesso. Analogamente poi a quanto si osserva per altre malattie infettive, queste tossine mentre avrebbero per la grande concentrazione un'azione necrosante o degenerativa sul protoplasma degli elementi cellulari, per la diluizione nel circolo sanguigno avrebbero potenza pirogena: il che sarebbe in perfetto accordo con quanto ritengono il Marchiafava ed il Bignami (1) per il ritorno degli accessi febbrili, *determinati dal fatto che i parassiti versano nel sangue una certa quantità di materiali pirogeni nell'atto della loro riproduzione.* Al sangue la sostanza pirogena, a seconda di quello che io penso, deriverebbe dai resti del corpo parassitario dopo avvenuta la segmentazione. In questi resti abbandonati dalle sporule sembrerebbe fosse accumulata una certa quantità di tossina, che si verserebbe così nel plasma sanguigno nell'inizio dell'accesso febbrile. Per persuadersi di ciò basta ricordare quanto si osserva nei corpi sporulati preparati con adatte colorazioni dal sangue in casi specialmente di febbri estivo-autunnali. Le gimnospore in tal modo appariscono molto colorate entro una cisti avventizia scavata nella sostanza del globulo rosso, dove sono contenute come in un sacchetto in mezzo ad una sostanza tinta assai lievemente e derivata senza dubbio dalla fusione del corpo parassitario. In questa sostanza dall'apparenza fluida o semi-fluida si conter-

(1) Loc. cit., pag. 351.

rebbero in considerevole concentrazione i materiali pirogeni, i quali riversandosi in quantità sufficiente nella circolazione determinerebbero l'accesso febbrile. Con questo modo di vedere risulterebbe evidente anche la ragione del rapporto costante fra il ciclo evolutivo della vita del parassita e le elevazioni febbrili (legge del Golgi); la ragione cioè del fatto del determinarsi dell'accesso febbrile nel momento che considerevole numero di sporulazioni si scindono riversandosi in circolo, e del mantenersi l'apiressia durante la vita endoglobulare dell'ematozoo fino alla completa maturazione di esso.

È facile comprendere quale alta importanza hanno queste ipotesi e quanta parte andrebbe assegnata ad esse per la genesi della cachessia malarica tanto acuta che cronica, e per quella delle alterazioni cellulari degenerative e necrotiche così comuni in alcuni visceri emuntori per esempio nel rene e nel fegato, che accompagnano con tanta costanza questa infezione. Così pure nelle azioni di queste speciali tossine si dovrebbe ritrovare la ragione delle alterazioni delle pareti vasali che, come abbiam visto, hanno una così alta importanza per la genesi delle emorragie puntiformi, così nella sostanza bianca degli emisferi cerebrali come nella retina.

Ora se dai fatti descritti si vogliono trarre ragioni per spiegare alcuni dei sintomi oculari nella infezione malarica, apparisce chiaro prima di tutto, che alle alterazioni anatomiche consecutive ai versamenti emorragici vanno rilegate alcune gravi lesioni della funzione visiva. Si comprende facilmente, che ove le emorragie sieno estese o multiple, od occupino le regioni del fondo oculare, specie se sono localizzate nelle adiacenze della macula, ad esse debbano tener dietro emiopie od ambliopie od amaurosi permanenti. Del resto queste induzioni, che si presentano così spontanee alla mente sono in perfetto accordo con le nozioni cliniche, specialmente con i reperti oftalmoscopici (Mackenzie-Poncet, ecc.). Con l'esame oftalmoscopico inoltre si pone in rilievo nelle gravi infezioni malariche anche l'enorme congestione venosa e gli edemi

peripapillari, i quali fatti per le alterazioni che inducono nell'ordine anatomico degli elementi nervosi della retina devono avere gran parte nei disturbi duraturi della funzione visiva.

Mi pare poi che per intendere la genesi degli altri sintomi oculari malarici, dove l'esame oftalmoscopico dà risultati affatto negativi, si possegga, dopo l'esposizione dei reperti istologici surriferiti, un complesso di fatti sufficiente per avanzare delle ipotesi verosimili. Le alterazioni passeggere della funzione visiva potrebbero essere così rilegate patogenicamente alle alterazioni meccaniche della circolazione sanguigna tanto nella retina che nella coroide. Nella stasi globulare e fagocitica dei vasellini di questi organi va ricercata la ragione di essere degli accessi di cecità passeggera; come in alterazioni tutt'affatto simili della sostanza grigia si ripone la ragione dei sintomi cerebrali nella infezione malarica, specialmente del coma. A me sembra, che questi fatti patologici d'ordine idraulico-meccanico sieno sufficienti per dare la ragione dei disturbi passeggeri della vista nella infezione malarica, che, come si sa, cedono così mirabilmente alla cura con i sali di chinina; e che nello stato attuale delle nostre cognizioni per spiegare questi sintomi non sia punto necessario d'invocare l'azione sugli elementi nervosi della retina di tossine malariche, che, come abbiamo visto, con grande probabilità sono la ragione della patogenesi di lesioni di altri visceri.

Settembre 1896.

Spiegazione della Tavola.

FIG. I. — Taglio di porzione di retina del fondo oculare in un caso di perniciosa comatosa. I grossi vasi contengono globuli rossi plasmodiofori, rari globuli rossi normali, leucociti mononucleari pigmentiferi. Attorno ad essi vi è una cospicua area edematosa che lede lo strato plessiforme interno, quello dei granuli corrispondenti. Quivi lo strato delle fibre del nervo ottico si veggono tagliate in isbieco. Si notano anche dei capillari con globuli rossi a mo' di cilindretti disposti in serie.
(Zeiss. Homog. Immers. 3,0mm. Apert. 1,30. Compens. ocular. 4).

FIG. II. — Sezione di coroide del fondo dell'occhio in un caso di perniciosa comatosa. I vasi contengono per la maggior parte fagociti pigmentiferi.
(Zeiss. Homog. Immers. 3,0mm. Apert. 1,30. Compens. ocular. 4).

FIG. III. — Sezione trasversa di un ramo venoso della retina in un caso di perniciosa comatosa. Si vedono globuli rossi plasmodiofori disposti eccentricamente a ridosso della parete vasale. Nella parte più centrale sonvi globuli rossi e fagociti pigmentiferi.
(Zeiss. Homog. Immers. Apochromat. 2,0mm. Apert. 1,30).

FIG. IV. — Ansa capillare posta nello strato granulare interno in un caso di perniciosa comatosa. Essa è ripiena di globuli rossi plasmodiofori modellati completamente al calibro del vasellino. In un punto essa mostra una evidente ectasia.
(Zeiss. Homog. Immers. Apochromat. 2,0mm. Apert. 1,30).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXI. N. 2.

Clinica Chirurgica della R. Università di Padova,
diretta dal Prof. E. Bassini.

DELL'INFLUENZA DELLA TEMPERATURA

SUL PROCESSO INFETTIVO INFIAMMATORIO

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL DOTTOR
Rodolfo PENZO
Assistente.

Dopo aver dimostrato in altro lavoro (1) l'influenza che l'ischemia e l'iperemia attiva, provocate e mantenute da una temperatura costante bassa od elevata, esercitano sui processi di rigenerazione cellulare, sull'accrescimento dei tessuti e sulla riparazione delle ferite, mi parve opportuno, seguendo il consiglio del Prof. Bizzozero, mio amatissimo Maestro, estendere le ricerche anche all'influenza della temperatura sul processo infettivo infiammatorio.

In altri termini mi proposi di ricercare, se mantenendo una parte infiammata in un ambiente a temperatura costante bassa od elevata, fosse possibile determinare nel decorso del processo infettivo infiammatorio modificazioni analoghe a quelle che altri videro seguire al taglio dei nervi vasomotori del tessuto infetto.

(1) Penzo, « Sulla influenza della temperatura nella rigenerazione cellulare » (*Arch. per le Scienze mediche*, vol. XVI, n. 7).

Sulla influenza del sistema nervoso nelle infezioni, la moderna Patologia sperimentale possiede già una ricca letteratura, che credo però superfluo di rammentare, trovandosi essa diligentemente raccolta nel recente lavoro dei Dott. Giuffrè e Pollaci (1). Mi limiterò, perchè in più stretto rapporto con le mie esperienze, a ricordare le conclusioni cui giunse qualche autore, dopo aver studiata l'influenza dell'iperemia da paralisi vasomotrice sul processo infettivo infiammatorio, servendosi degli orecchi di conigli ai quali si aveva estirpato il ganglio cervicale superiore del simpatico da un lato.

Il De Paolis (2) per es., che esperimentò ripetutamente con lo streptococco dell'eresipela ed una volta con lo stafilococco, viene alla conclusione che l'eresipela decorre molto più rapidamente, in modo più grave, e si risolve anche più prontamente nell'orecchio del coniglio dove c'è l'iperemia neuroparalitica che non nell'orecchio con innervazione integra. Otteneva lo stesso effetto quando destava dapprima l'eresipela nelle due orecchie e poi estirpava il ganglio da un lato. Questo Autore si accorda anche alle conclusioni di Snellen (3) e Morpurgo (4), in quanto ritiene che le parti con paralisi vasomotrice tendano più prontamente alla riparazione.

A conclusioni analoghe giunse Ochotine (5) che ripetè gli esperimenti del De Paolis. Roger (6), che ripetè gli stessi esperimenti, crede invece che la paralisi vasomotrice favorisca

(1) Giuffrè e Pollaci, « Contributo allo studio dell'immunità. Influenza del sistema nervoso sulla Infezione » (*Archivio italiano di clinica medica*, 1895, puntata I).

(2) De-Paolis, « Sulla proprietà vaccinale dello streptococco dell'eresipela » (*Riforma medica*. 1889, pag. 1196).

(3) Snellen, « De invloed der zenuwen voen op de onts teking proefonderwindelijk getoest ». Diss. inaug. Utrecht. 1857.

(4) Morpurgo, » Sui rapporti della rigenerazione cellulare con la paralisi vasomotrice » .(*Atti R. Accademia dei Lincei*, serie IV, vol. VI, fasc. 2°, 1890, 1° semestre.

(5) Ochotine, « Infl. des paralysies vaso-motrices sur l'évolution de l'érysipèle expérimentale » (*Arch. de Médecine expérimentale*, 1892).

(6) Roger, Lo stesso argomento (*Comptes rendus hebdomadaires des Séances de la Société de Biologie*, 9 Mai 1890).

dapprima la reazione locale e lo sviluppo dell'eresipela, ma che ne renda poi più rapido e meno grave il decorso affrettando la guarigione.

Quanto a ricerche sperimentali propriamente dirette a studiare l'influenza della temperatura sul processo infettivo infiammatorio, non è a mia conoscenza che ne siano state pubblicate. Gli esperimenti di Pasteur (1) che rese carbonchiosi i polli immergendoli in un bagno freddo prolungato, del Gibier (2) che rese carbonchiose le rane tenendole in acqua a + 35°, di Bouchard (3), di Charrin (4), del Rovighi (5), ecc. risguardano l'influenza della temperatura sull'immunità per processi infettivi generali; e così pure differiscono dall'indirizzo di questo mio studio le interessanti e svariate ricerche del Samuel (6), il quale provocando l'infiammazione con cause meccaniche, chimiche o termiche aveva rilevata la notevole influenza, che la temperatura esercitava sul comportarsi dei tessuti così alterati.

Numerosissime sono invece le osservazioni cliniche e pratiche (anche a prescindere dalla vecchia e tutt'ora volgare pratica delle applicazioni fredde o calde sulle parti infiammate) di Autori, che poterono constatare una spiccata influenza della temperatura sul processo infettivo infiammatorio. Così per es., per citarne alcuni, Mac Cormac (7) lamenta la cattiva influenza del freddo nelle ferite e dice: « Ciò che mi contrariò in quest'ultima guerra (1870) durante la cattiva stagione, fu principalmente il cattivo influsso del freddo e delle correnti

---

(1) Pasteur, Vedi Arloing, « Les Virus », Paris 1891, pag. 164.

(2) Gibier, id.

(3) Bouchard, id.

(4) Charrin, *Comptes rendus hebdomadaires des Séances de la Société de Biologie*, 1889, n. 13.

(5) Rovighi, « L'influenza del riscaldamento e del raffreddamento del corpo sovra alcuni processi febbrili ». Rendiconto 2° Congresso della Società italiana di Medicina interna; Roma, ottobre 1889.

(6) Samuel, *Virchow's Arch.*, Bd. 40, 51, 127.

(7) Mac Cormac, « Note e ricordi di un chirurgo d'ambulanza », colle considerazioni del dott. Stromayer. Trad. it. Firenze, 1872, p. 147 e seg.

d'aria, le quali, nei casi meno gravi, produssero tetani, angine, resipole, reumatismi, ascessi metastatici, osteiti traumatico-reumatiche, e dopo le grandi operazioni morti per piemia ».

Aubert (1) di Lione, trattando i buboni consecutivi ad ulceri semplici con bagni locali alla temperatura di +40° +42°, avrebbe evitato l'esito in suppurazione. Renaut (2) avrebbe modificato prontamente gli effetti del micrococco dell'eresipela raffreddando col cloruro di metile la parte ammalata.

Stocker (3) raccomanda l'uso di empiastri caldi nell'infiammazione acuta del cieco e sua appendice.

Reclus (4) trova che nel processo infettivo infiammatorio l'acqua calda calma il dolore, limita l'infiammazione e circoscrive i focolai purulenti quando non ne impedisce la suppurazione.

Aggiungerò da ultimo una interessante osservazione dovuta al Dott. Pietro Pimpinelli, Capitano medico nel R. Esercito. Questi gentilmente mi riferì d'aver ripetutamente osservato, durante la sua lunga permanenza nella Colonia Eritrea, che il clima caldo esercita un'influenza favorevole e benefica sul decorso del processo infettivo infiammatorio tanto negli indigeni che nei nostri soldati.

Venendo ora alle mie ricerche, dirò anzitutto come furono condotte. Per poter mantenere per un tempo desiderato due parti simmetriche di uno stesso animale a temperature costanti, ma diverse per le due parti, mi servì egregiamente lo stesso apparecchio da me ideato per lo studio dell'influenza della temperatura sulla rigenerazione cellulare ecc. (5).

Come animali da esperimento scelsi i conigli, i quali offrono

---

(1) Aubert, Vedi Arloing, « Les Virus », Paris, 1891, pag. 164.

(2) Renaut, id.

(3) Stocker, « A clinical lecture on acute inflammation of the coecum and its appendix » (*Brit. med. journ.*, 1895, n. 1796).

(4) Reclus, « L'eau chaude en Chirurgie » (*Semaine médicale*, 1895, p. 482).

(5) Vedi lav. cit., pag. 2 e fig. 1, 2, 3.

nei loro orecchi il vantaggio di due parti simmetriche che possono tenersi permanentemente immobili, anche per giorni di seguito, senza che disturbi circolatori (edema) dipendenti dall'immobilità, vengano a disturbare i risultati dell'osservazione. Inoltre, gli orecchi di questi animali per la loro semitrasparenza, disposizione dei rami vascolari ecc. offrono all'osservatore il vantaggio di poter meglio seguire, anche macroscopicamente, tutte quelle alterazioni che accompagnano lo svolgersi del processo infettivo infiammatorio.

Per provocare l'infiammazione mi valsi di piogeni molto attivi e scelsi lo stafilococco aureo e lo streptococco. Inoltre, per variare le condizioni degli esperimenti e riprodurre più largamente quanto avviene in natura, mi valsi anche di culture miste di stafilococco e streptococco che raccolsi associati e virulentissimi da due casi, uno di flemmone del braccio, l'altro di patereccio tendineo seguìto da grave flemmone della mano. La quantità di cultura in brodo di piogeni adoperata per destare la flogosi fu in ogni caso di 1 cc. (1).

La tecnica seguita nei singoli esperimenti può essere così riassunta brevemente: Scelto un coniglio sano, giovane, con orecchi ben sviluppati, questi venivano rasi dai peli ed accuratamente disinfettati. Subito dopo, bene agitata la cultura da adoperarsi, ne venivano aspirati con una siringa Tursini 2 cc., e con le dovute cautele veniva iniettata sotto la cute esterna (perchè provvista di congiuntivo più abbondante e lasso) dei due orecchi dello stesso coniglio ed in punti perfettamente simmetrici, una metà del contenuto della siringa, e cioè 1 cc. per orecchio. La piccola ferita fatta dall'ago della siringa veniva immediatamente cauterizzata con una punta infocata. Così ottenevo di provocare, con la stessa quantità e qualità di agente piogeno, il processo infettivo infiammatorio in due punti corrispondenti di due parti simmetriche dello stesso animale.

(1) Vedi anche le ricerche di Hermann, « De l'influence de quelques variations du terrain organique sur l'action des microbes pathogènes » (*Annales Pasteur*, 1891, n. 3).

Il coniglio poi, nel momento voluto, veniva messo nel termostato, trovandosi uno degli orecchi costantemente in un ambiente d'aria calda, l'altro in uno d'aria fredda. Per il caldo la temperatura oscillò in ogni caso fra + 36° e + 39°; per il freddo fra + 8° e + 11°.

Per amore di brevità, dirò subito che in tutte le mie osservazioni vidi il caldo ed il freddo esercitare costantemente la stessa diversa influenza sulla parte infiammata, qualunque fosse la qualità dell'agente piogeno adoperato; e per questo credetti di raggruppare senz'altro gli esperimenti a seconda delle questioni cui si riferiscono, anzichè a seconda dei *virus* adoperati.

I.

Con una prima serie di ricerche studiai l'influenza della temperatura sul processo infettivo infiammatorio, considerato fin dal suo inizio.

I risultati principali dei singoli esperimenti sono riassunti nella seguente tabella:

Nº progressivo e data	Materiale inoculato	Durata dell'esperimento	Risultato
I. 3 dicembre '94	Stafilococco piogene aureo	giorni 0 e ore 18	Orecchio freddo ischemico: nulla di notevole nel luogo d'innesto. Orecchio caldo attivamente iperemico: rossore e succulenza nel luogo d'innesto.
II. 5 dicembre '94	Id.	giorni 1	Come nel caso precedente.
III. 20 novembre '94	Stafilococco piog. aureo e stafilococco piogene	giorni 1 e ore 3	Guardando per trasparenza l'orecchio freddo, appena si scorge una zona elittica opacata nel luogo d'innesto che si palpa edematoso. Nell'orecchio caldo una zona pavonazza circondata da un alone rosso che si prolunga in basso lungo i rami vascolari, segna il luogo d'innesto. Edema circoscritto intorno al focolaio inf. Iperemia diffusa al restante orecchio.
IV. 10 dicembre '94	Stafilococco piog. aureo	giorni 1 e ore 10	Come nel caso precedente.
V. 20 dicembre '94	Id.	giorni 1 e ore 10	Come nel caso precedente.
VI. 24 novembre '94	Stafilococco piog. aureo e streptococco piog.	giorni 1 e ore 16	Nell'orecchio freddo ischemico, una zona arrossata, succulenta, allungata in basso segna il luogo d'innesto. Edema leggiero diffuso. L'orecchio caldo è tenuto penzoloni. Nel luogo d'innesto una chiazza pavonazza tumida confina per un margine bigio gialliccio (ascesso) con un alone congesto tumido che sfuma nel tessuto circostante. Al disotto ed ai lati del focolaio principale esistono altri piccoli focolai pure ben limitati per una zona reattiva. L'edema è limitato alla periferia dei focolai infiammatori. Il rimanente orecchio è vivamente iperemico.

N° progressivo e data	Materiale inoculato	Durata dell'esperimento	Risultato
VII. 27 novembre '94	Stafilococco piogene aureo	giorni 2 e ore 2	Al luogo d'innesto una chiazza pavonazza ristretta circondata da un alone edematoso roseo pallido, segna il lento svolgersi del processo nell'orecchio freddo, ischemico nel resto. Nel caldo si è svolto rapidamente un focolaio inflammatorio, ora ben limitato perifericamente e già rammollito al centro, dove il colorito giallognolo che traspare lascia indovinare l'esito in suppurazione.
VIII. 7 dicembre '94	Stafilococco piog. aureo e streptocco piogene	giorni 2 e ore 12	Nell'orecchio freddo, come nel caso precedente. Nel lato caldo, iperemia diffusa, abbondante desquamazione forforacea dell'epidermide; ascesso già formato nel luogo d'innesto; 2 piccoli ascessi più in basso. Gli ascessi sono ben limitati per una zona reattiva dal tessuto circostante.
IX. 13 dicembre '94	Id.	giorni 3	Nell'orecchio freddo ischemico, una chiazza tumida pavonazza circondata da alone più pallido segna il lento svolgersi del processo al luogo d'innesto. Ai lati e specialmente in basso della chiazza menzionata, piccoli focolai in via di formazione spiccano sui tessuti edematosi pallidi dell'orecchio. Nel lato caldo, sorte pus denso da una grossa bolla formatasi nel luogo d'innesto e già screpolata e ben limitata da una zona reattiva. In basso e lateralmente, numerose piccole pustole, alcune delle quali già scoppiate e coperte da croste, sono pure ben limitate da tessuto di reazione. Il resto dell'orecchio vivamente iperemico e punto edematoso presenta abbondante desquamazione forforacea dell'epidermide. Spuntano i peli.
X. [illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

			giore al luogo d'innesto ed altri cinque ascessi minori più in basso. Tutti sono scoppiati (3-4 giornata) ed in loro luogo si sono formate delle croste, ora limitate da tessuto di reazione.
XII. 23 novembre '95	Streptococco piogene	giorni 6 e ore 2	Orecchio freddo, edematoso. Una chiazza necrotica nel luogo d'innesto ed ascessi miliari lateralmente ed in basso fino alla radice dell'orecchio. Spiccano la scarsa reazione intorno ai focolai infiammatori ed il generale pallore dell'orecchio. Nel caldo, scomparso ogni edema; orecchio sempre attivamente iperemico, desquamazione dell'epidermide, peli abbastanza cresciuti. Mite reazione intorno alle croste che segnano i punti dove si erano formati gli ascessi. Qualche crosticina comincia già a staccarsi, essendo progredita la riparazione del tessuto sottostante (guarigione sotto crosta bene avviata).
XIII. 12 gennaio '95	Stafilococco piog. aureo	giorni 6 e ore 14	Come nel caso precedente.
XIV. 2 dicembre '95	Streptococco piogene	giorni 8	Nell'orecchio freddo una chiazza di tessuto che minaccia farsi necrotica, segna il luogo d'innesto. Il tessuto periferico è edematoso e leggiermente arrossato per discreto tratto. Nel caldo si ebbero ascessi multipli; ora sono scomparse le caratteristiche dell'infiammazione e vanno staccandosi le crosticine formatesi dove erano gli ascessi. Persiste sempre l'ischemia nell'orecchio freddo, l'iperemia attiva in quello caldo.
XV. 20 gennaio '95	Stafilococco piog. aureo e streptococco	giorni 9	Nell'orecchio freddo, ischemico, una chiazza necrotica, limitata da tessuto di reazione piuttosto pallido, segna il luogo dove lentamente si svolse il focolaio principale. Più in basso si sono formati altri 2 piccoli focolai che seguono pure un decorso lentissimo. Nel lato caldo si ebbero 6 focolai con esito in ascesso (dopo circa 70-90 ore) ed in tutti seguì guarigione sotto crosta. Il processo di riparazione è quasi compito. Spicca la crescita dei peli nelle parti sane dell'orecchio caldo, in confronto del freddo, che sembra appena raso.

NB. La temperatura per l'orecchio freddo oscillò fra $+8^\circ$ e $+11^\circ$; per il caldo fra $+36^\circ$ e $+39^\circ$

Nella suesposta tabella sono ommessi, per brevità, i risultati dell'osservazione microscopica, che però non venne trascurata in nessun caso. Infatti, trascorso il termine di ogni singolo esperimento, venivano tolti da punti simmetrici e perfettamente corrispondenti dei due orecchi dello stesso coniglio, pezzettini di tutto spessore e di eguale grandezza, i quali costituivano il materiale per trarne coi metodi ordinari di colorazione le relative preparazioni microscopiche.

Ora, ad evitare inutili ripetizioni, credo opportuno riassumere brevemente, quanto dalle osservazioni macro e microscopiche potei rilevare riguardo all'influenza della temperatura sul processo infettivo infiammatorio considerato fin dal suo inizio.

Nelle prime ore (24-36) l'orecchio tenuto al freddo è pallido ischemico, e nulla lascia rilevare all'osservazione macroscopica che accenni allo svolgersi del processo infettivo infiammatorio. L'orecchio invece, che tenuto al caldo diventa rapidamente e stabilmente iperemico, presenta, già dopo poche ore (6-12), nel luogo d'innesto, le prime manifestazioni del processo infettivo infiammatorio. Infatti apparisce ben presto una chiazza succulenta, rosea dapprima, poi rossa, e da ultimo pavonazza e tumida, che sfuma gradatamente nel tessuto circostante edematoso. Il processo tende a diffondersi in basso lungo le vie linfatiche, e non è raro che dopo 24-36 ore si sieno già delineati altri piccoli focolai secondari.

L'osservazione microscopica dimostra come in questo primo periodo, nel lato freddo, i tessuti corrispondenti al luogo d'innesto sieno già profondamente alterati. Infatti, gl'interstizi fra gli elementi dei tessuti sono aumentati, le fibre del congiuntivo hanno perduti i loro contorni regolari e rinfrangono fortemente la luce; i nuclei sono gonfi nè più si colorano o solo parzialmente. Qua e là si scorgono leucociti nelle maglie del tessuto, mentre, con le opportune colorazioni, riesce facile dimostrare anche a certa distanza dal punto d'innesto, la presenza di gruppi dei microorganismi inoculati. In conclusione si rileva una profonda alterazione dei tessuti che vengono in contatto coi microorganismi e coi loro prodotti.

Nel lato caldo, oltre alla presenza di microorganismi nelle maglie dei tessuti, si rilevano, come nel lato freddo, corrispondenti alterazioni nel luogo d'innesto; però tali alterazioni sono più circoscritte e meno intense: si direbbe che per influenza della temperatura i tessuti si sieno messi in condizione di meglio resistere all'agente infettivo e ai suoi prodotti.

Cospicuo, nel lato caldo, è il numero dei leucociti che dalla periferia invadono il luogo d'innesto, e nel protoplasma di taluni con opportuna colorazione (1) riesce facile dimostrare la presenza di microorganismi (fagocitosi iniziale). Importante è il fatto che in questo periodo (24-36 ore), e soltanto nel lato caldo, già si scorgono abbastanza numerose le mitosi nelle cellule del congiuntivo ed in quelle epiteliali delle ghiandole e dei follicoli dei peli nelle vicinanze del focolaio infettivo infiammatorio. Non mi riescì di rilevare fra il lato freddo ed il caldo una differenza sensibile nella diffusione a distanza dei microorganismi inoculati.

In un secondo periodo (36-70 ore) cominciano appena a mostrarsi nel lato freddo le prime manifestazioni del processo infettivo infiammatorio, le quali al termine di questo periodo appena raggiungono quel grado che nel caldo avevano raggiunto già dopo 12-24 ore.

Nel lato caldo invece, il processo raggiunge in questo periodo l'acme. L'orecchio è sempre attivamente iperemico, ed ora presenta anche una abbondante desquamazione forforacea dell'epidermide. L'edema tende a limitarsi intorno al focolaio infiammatorio, nettamente circoscritto da una zona arrossata congesta data dal tessuto di reazione. Il focolaio sporge sulla superficie dell'orecchio, ed, attraverso al sottile rivestimento cutaneo, già traspare verso la fine di questo periodo il colorito bigio gialliccio, che tradisce il prossimo esito in suppurazione; oppure, la cute può già essersi ulcerata e l'ascesso

---

(1) Soluzione alcoolica di eosina, soluzione alcoolica bleu metilene; vedi Fraenkel, « Manuale Batteriologia ». Trad. italiana. Torino, 1890. Parte speciale, pag. 284.

vuotarsi all'esterno, senza però che le granulazioni si sieno ancora completamente formate a limitarne la cavità.

L'esame microscopico dimostra che nel lato freddo, in alcuni casi si hanno condizioni pressochè identiche a quelle del primo periodo; in altri invece che la necrosi si è estesa.

Il numero dei leucociti stravasati che invadono il focolaio è aumentato; non è però ancora chiaramente in atto la fagocitosi, nè si hanno dati certi (mitosi) per dire che è iniziata la proliferazione cellulare nel congiuntivo periferico.

I microorganismi sono numerosi nel punto d'innesto e nelle vicinanze; non si potrebbe però asserire che sono evidentemente più numerosi che nel primo periodo.

Nel lato caldo, l'osservazione microscopica rileva principalmente aumentata l'invasione dei leucociti e più pronunciata la fagocitosi, mentre non si rileva aumentata la diffusione a distanza dei microorganismi inoculati. Inoltre, nel focolaio, il tessuto alterato, già rammollito ed in avanzato disfacimento, è invaso alla periferia da grossi semoventi fra i quali spiccano qua e là grosse cellule giganti, povere o mancanti di prolungamenti, a protoplasma granuloso e spesso contenente grossi granuli di *detritus*, con molti nuclei (anche 20-30), distribuiti irregolarmente nel protoplasma. Nessuna mitosi in questi nuclei.

Perifericamente è attivissima la moltiplicazione (mitosi) delle cellule del congiuntivo, le quali, insieme ai leucociti stravasati formano la barriera che limita il focolaio.

In un terzo periodo (4-5 giorni), nel lato freddo, il processo infettivo progredendo sempre lentamente raggiunge l'esito in ascesso; oppure, ciò che si osserva frequentemente, conduce alla mortificazione dei tessuti alterati. Spiccano anche in questo periodo l'ischemia diffusa dell'orecchio, e la debolissima reazione dei tessuti in limite al focolaio.

Nel lato caldo iperemico, oltre alla desquamazione forforacea dell'epidermide e ad una sensibile crescita dei peli, si rivela la scomparsa di ogni edema. Al posto del focolaio, che ebbe già esito in ascesso, si è formata una crosta limitata da un bordo tumido arrossato di tessuto di reazione.

Come si è già veduto, tanto nel lato freddo che nel caldo, oltre al focolaio principale si hanno frequentemente piccoli focolai secondari, sulla formazione dei quali però le mie esperienze, poco numerose, non mi permettono di asserire in via assoluta se eserciti una azione più favorevole il freddo o il caldo. Dirò tuttavia che il caldo mi parve favorirne maggiormente la formazione; ad ogni modo anche questi focolai secondari, una volta stabilitisi, seguono un decorso simile a quello del focolaio principale a seconda che sono esposti al freddo o al caldo. L'osservazione microscopica lascia constatare in questo periodo, e nel lato freddo, il completo disfacimento del tessuto già profondamente alterato dall'agente infettivo, ed un aumento notevole nel numero dei leucociti stravasati che invadono il focolaio. Anche la fagocitosi è in atto, però senza confronto meno accentuata che nel lato caldo. Manca completamente, o quasi, la proliferazione (mitosi) negli elementi cellulari del congiuntivo periferico; e così viene a mancare la formazione di quella barriera, che, già nel secondo periodo, si è veduto circoscrivere il focolaio nel lato caldo.

Il numero dei microorganismi dimostrabili tanto nel focolaio che nelle vicinanze è esiguo; e siccome si è veduto che la fagocitosi nel lato freddo è ridotta a poco, così bisogna dedurne che in questo lato la moltiplicazione dei parassiti inoculati o non avviene od avviene in misura molto limitata.

Nel lato caldo, l'osservazione microscopica dimostra che la barriera formatasi già nel secondo periodo a circoscrivere il focolaio, si è ora completamente trasformata in tessuto di granulazioni. Le mitosi nelle cellule del congiuntivo ed in quelle epiteliali sono sempre numerose. A breve distanza dal focolaio, i tessuti hanno aspetto normale.

La differenza di decorso del processo infettivo nelle due orecchie dello stesso coniglio, per influenza della diversa temperatura, spicca massimamente in un quarto periodo (6-9 giorni). Infatti, mentre nell'orecchio freddo il processo non solo è ancora in atto, ma da poco ha raggiunto il massimo di suo sviluppo, nel caldo invece ne è già avvenuta, in questo periodo,

la completa risoluzione, e sono anche bene avanzati i processi di riparazione. Che anzi, se il processo si svolse con moderata intensità e la porzione di tessuti da esso distrutti fu limitata, può aversi, al termine di questo periodo, la completa guarigione nell'orecchio caldo e l'ascesso oppure la mortificazione in quello freddo.

II.

Con una seconda serie di esperimenti, mi studiai di ricercare quali modificazioni fosse possibile indurre, per influenza della temperatura, nell'ulteriore decorso del processo infettivo infiammatorio già avanzato nel suo sviluppo. A questo scopo provocavo, con la solita tecnica e contemporaneamente, il processo nei due orecchi di uno stesso coniglio. Dopo un certo tempo, vario per le diverse esperienze, cioè quando il processo aveva raggiunto in entrambi gli orecchi un certo grado di sviluppo, mettendo il coniglio nel termostato esponevo uno degli orecchi al freddo, l'altro al caldo.

Gli esperimenti, come si vede dalla tabella riassuntiva (pag. 16-17), non furono che 4, nè credetti di dover più oltre insistere su questo punto perchè i risultati ottenuti furono costanti e tali da accordarsi perfettamente a quelli della prima serie.

Anche sul processo infettivo infiammatorio già sviluppato, la temperatura esercita adunque, come si vede dalla tabella suesposta, una spiccatissima influenza ed in modo perfettamente corrispondente a quanto s'è constatato nel paragrafo precedente.

Anche qui i primi fatti che risaltano poco dopo che l'orecchio infiammato è esposto al freddo o al caldo, sono dovuti alle modificazioni che subisce la circolazione sanguigna.

Se l'orecchio è esposto al freddo, esso diventa rapidamente e stabilmente pallido, ischemico. Il rossore infiammatorio diminuisce pure grandemente, e mentre persiste più debole in corrispondenza del focolaio, scompare o sfuma subito alla sua

periferia. Rimane l'edema, ma tanto questo che la tumefazione corrispondente al focolaio sembrano arrestarsi nel loro progresso insieme al complesso processo di reazione, che il tessuto sano esplica alla periferia del focolaio. In realtà però il processo non si arresta: esso, per influenza della bassa temperatura, assume un decorso estremamente lento, così da fare, per es., in 8-10 giorni appena quel progresso che in una temperatura calda farebbe in 2-4 giorni.

Se il freddo si applica quando il processo infettivo infiammatorio è già ben sviluppato, esso non solo ritarda od anche impedisce al tessuto di preparare, coi processi di proliferazione cellulare ecc., la barriera (granulazioni) destinata a limitare il focolaio, ma può anche, col diminuire la resistenza dei tessuti, condurre alla forma più grave di esito, cioè alla loro necrosi più o meno estesa. Parimenti, se si applica il freddo quando il processo ha già raggiunto l'esito, esso ostacola immensamente i processi di riparazione che tendono a ricondurre la parte allo stato normale.

Se l'orecchio infiammato si espone invece al caldo, in esso si manifesta ben presto una spiccata e durevole iperemia attiva, che rende visibili ad occhio nudo le più sottili diramazioni vascolari. Il processo infiammatorio assume ben presto un decorso violento: il rossore e l'edema aumentano rapidamente intorno al focolaio che si fa tumido e a gran passi si avvia all'esito.

Intorno ad esso però con pari rapidità, per l'abbondante essudazione di leucociti e per la rigogliosa proliferazione cellulare (che già macroscopicamente s'intuisce dall'abbondante desquamazione forforacea dell'epidermide e dal rapido crescere dei peli), il tessuto reagisce preparando la barriera destinata a limitarlo.

L'esito si raggiunge rapidamente, e si rileva che per le buone condizioni di nutrizione in cui, grazie all'elevata temperatura, si trovano i tessuti, questi maggiormente resistono al processo distruttivo e meno facilmente ed in minore proporzione che nel freddo, soggiaciono nella lotta. Così pure

N° progressivo e data dell'inoculazione	Materiale inoculato	Durata dell' osservazione	Risultato dell'osservazione prima dell'azione del termostato
XVI. 1 febbraio '95	Stafilococco piogene aureo e stafilococco piog.	giorni 1 e ore 15	Nelle due orecchie si è form una chiazza allungata, ros succulenta nel luogo d'innest
XVII. 3 febbraio '95	Id.	giorni 2 e ore 3	Rossore e succulenza diffusi i torno al luogo d'innesto in e trambe le orecchie. Nei pu inoculati si è formata u chiazza tumida, allungata, p vonazza, bigio gialliccia ver il centro (suppurazione).
XVIII. 9 dicembre '95	Streptococco piogene	giorni 3	Intenso rossore eresipelaceo e edema diffusi alle due orecchie, specialmente spiccati in cor rispondenza dei bordi ante riori.
XIX. 6 febbraio '95	Stafilococco piog. aureo e streptococco piog.	giorni 7	Il processo si è bene sviluppat in ambedue gli orecchi dand luogo ad edema e rossore dif fusi. Si sono formati piccol ascessi nei luoghi d'innesto ed a distanza.

(1) *NB.* La temperatura per l'orecchio freddo oscillò fra + 8° + 11°; per il cald

Durata dell'azione al termostato (1)	Risultato dell'osservazione dopo l'azione del termostato
giorni 2 e ore 15	Orecchio freddo ischemico. Succulenza diffusa intorno al punto d'innesto segnato da una chiazza rosso-pavonazza che sfuma con alone roseo pallido nel tessuto circostante. L'orecchio caldo è congesto (iperemia attiva), succulento, e presenta desquamazione forforacea dell'epidermide. Vi si delineano quattro ascessi: uno maggiore nel luogo d'innesto, tre minori in basso. Tutti sono ben limitati, per una zona reattiva, dal tessuto sano.
giorni 5	L'orecchio freddo è pallido ischemico succulento. È diminuito il rossore intorno al luogo d'innesto, dove si è formata una chiazza necrotica umida interessante tutto lo spessore del padiglione. Oltre al lento decorso del processo, spicca la scarsa reazione dei tessuti in limite alla parte necrotica. L'orecchio caldo è iperemico ed oltre alla desquamazione dell'epidermide lascia riconoscere una crescita dei peli. Nel luogo d'innesto si è rapidamente formato un piccolo ascesso ed altri ascessi minori si sono formati a distanza. Tutti furono superficiali, ben limitati ed ora quasi completamente guariti sotto crosta. Si può dire che, tolta l'iperemia, l'orecchio ha ripreso l'aspetto normale.
giorni 4	Nell'orecchio freddo il processo trovasi presso a poco allo stesso punto: persiste la succulenza diffusa, e qua e là si sono formate delle piccole vescicole (flittene) distese da siero sanguinolento; soltanto il rossore è scomparso e l'orecchio s'è fatto ischemico. Nel caldo si è formato un piccolo ascesso al luogo d'innesto, che ora guarisce sotto crosta. Del resto, tolta l'iperemia attiva, l'orecchio ha aspetto normale ove si eccettui un leggiero induramento nella parte bassa del bordo anteriore. Desquamazione forforacea dell'epidermide e crescita dei peli in confronto dell'orecchio freddo.
giorni 3 e ore 6	Nel freddo, alla congestione è succeduta l'ischemia. Persiste la succulenza; al luogo degli ascessi si sono stabilite ulcerazioni torpide a bordi pallidi (mancano le granulazioni). Nel lato caldo, agli ascessi si sono sostituite croste limitate da un margine reattivo di tessuto tumido congesto. Nel resto scomparso ogni segno infiammatorio, ed, eccettuata l'iperemia attiva, l'orecchio ha ripreso aspetto normale. Desquamazione dell'epidermide e crescita dei peli come nel caso precedente.

a + 36° + 39°.

più pronta segue nel caldo la scomparsa dei fenomeni infiammatori, e più rapido e completo il successivo processo di riparazione.

L'osservazione microscopica, riguardo al minuto esame dei fatti ora ricordati e riguardo al comportarsi dell'agente infettivo nelle diverse condizioni sperimentali di temperatura in cui venne messo il tessuto infetto in queste ricerche, nulla ha rilevato che non sia già noto e che non si trovi ricordato nel paragrafo precedente.

III.

Dopo aver studiata l'influenza della temperatura sul processo infettivo infiammatorio considerato tanto dal suo inizio che da un periodo qualsiasi del suo sviluppo, mi parve di dover anche ricercare se e quali modificazioni avvengano nell'ulteriore suo decorso, quando la parte infiammata ed esposta fin da principio costantemente ad una temperatura bassa od alta, venga in un dato momento passata e stabilmente tenuta in un ambiente temperato.

A questo scopo instituii una serie di 5 osservazioni condotte come quelle della prima serie, con la sola differenza che tolti i conigli dal termostato, anzichè sacrificati per raccogliere il materiale di studio, venivano lasciati liberi in una stanza la cui temperatura variava fra i + 15 e i + 17 gradi.

I risultati principali sono riuniti nella seguente tabella (pag. 20-21).

Ommetto di riferire le modificazioni, che per influenza della temperatura bassa od elevata si osservano nel decorso del processo infettivo infiammatorio dal momento dell'inoculazione fino a quello in cui il coniglio viene tolto dal termostato, perchè durante l'azione di questo ebbi risultati corrispondenti a quelli della prima serie. Basterà quindi accennare ai mutamenti che successivamente si osservano negli orecchi del coniglio dopo cessata l'azione del termostato.

I primi e più interessanti fenomeni che richiamano l'attenzione, sono, anche in questo caso, le profonde modificazioni che per la cambiata temperatura esterna ben presto subisce la circolazione sanguigna nei due orecchi.

Infatti, poco dopo che si è lasciato libero il coniglio, l'orecchio, che prima si trovava al freddo, perde il pallore, diventa tepido, roseo dapprima, poi caldo e vivamente iperemico.

Nell'orecchio che nel termostato si trovava al caldo ed era vivamente iperemico, succede invece il contrario: esso impallidisce, le diramazioni vascolari si fanno meno evidenti, a poco a poco si raffredda, e dopo un paio d'ore esso si presenta relativamente ischemico e con una temperatura inferiore anche di 3-5 gradi a quella dell'altro orecchio.

Questo squilibrio circolatorio, già osservato dall'Hoppe (1) in diverse condizioni e da me (2) in altra occasione, persiste accentuato per parecchio tempo, poi va man mano diminuendo fino a scomparire in capo a 36-48 ore.

Insieme allo squilibrio circolatorio, s'iniziano e rapidamente si svolgono anche importanti modificazioni nei focolai infiammatori che sono in atto negli orecchi del coniglio.

Nell'orecchio divenuto ora caldo iperemico, il processo che per influenza del freddo decorreva oltremodo lento, assume un decorso rapido, ed altrettanto rapidamente si stabilisce vivissima la reazione nel tessuto sano circostante, che con la proliferazione delle cellule del congiuntivo, con l'essudazione dei leucociti, ecc., ecc. prepara la barriera destinata a limitare il focolaio.

Questa è già a buon punto quando cessa lo squilibrio circolatorio, cioè in 36-48 ore, e la sua completa trasformazione in tessuto di granulazioni avviene susseguente e presto.

L'opposto si verifica nell'altro orecchio dove il processo infettivo infiammatorio per l'influenza subita del caldo nel ter-

(1) Hoppe F., « Ueber den Einfluss des Warmverlustes auf die Eigentemperatur warmblütiger Thiere » (*Virchow's Arch.*, Bd. XI, 453).

(2) Penzo, « Sulla influenza della temp. etc. », lav. cit., pag. 67.

N° progressivo e data	Materiale inoculato	Tempo trascorso dal coniglio nel termostato (1)	Risultato dopo l'azione del termostato
XX. 18 febbr. 95'	Stafilococco piogene aureo	giorni 1 e ore 12	Orecchio sinistro freddo ischem Piccola chiazza rosea tumida al lu d'innesto. Orecchio destro caldo vamente iperemico; chiazza all gata rosso pavonazza tumida cir data da alone rosso edematoso luogo d'innesto.
XXI. 21 febbr. '95	Id.	giorni 2 e ore 12	Nell'orecchio sinistro freddo, des lento come nel caso precedente; destro caldo, oltre all'iperemia fusa ecc. si ha desquamazione fa racea dell'epidermide. Nel luogo d nesto si è svolto rapidamente unico focolaio già ben limitato e p simo alla suppurazione.
XXII. 24 febbr. '95	Stafilococco piog. aureo e streptococco piogene	giorni 3	Risultato analogo al precedente; tanto nell'orecchio destro caldo, al focolaio principale, si costitui altri due piccoli focolai più in ba
XXIII. 18 dic. 1895	Streptococco piogene	giorni 4	Nell'orecchio sinistro freddo, su lenza diffusa, piccole chiazze ro tumide segnano i focolai moltipli lentamente vanno svolgendosi. destro caldo iperemia e rossore fusi, l'epidermide si desquama, i sono spuntati. Nel luogo d'inn grosso focolaio suppurato; focola liari disseminati in parte pure su rati, in parte già ricoperti da cr Viva reazione del tessuto intorn focolai.
XXIV. 23 dic. '95	Stafilococco piog. aureo e streptococco piogene	giorni 5	Risultato analogo al precedente.

(1) La temperatura per l'orecchio freddo oscillò fra + 8° e + 11°; per il
(2) La temperatura della stanza in cui i conigli venivano lasciati in libertà osc

Durata 'osservazione che il coniglio dal termostato ane tenuto ı ambiente sperato (1)	Risultato finale
iorni 2	**Messo in libertà, dopo 1 ora si osserva viva iperemia nell'orecchio sinistro, scomparsa invece l'iperemia diffusa nel destro; questo squilibrio circolatorio persiste parecchio tempo. Dopo 24 ore, il processo ha fatto progressi relativamente più rapidi nell'orecchio sinistro che nel destro e dopo 48 ore, in ambedue gli orecchi, il focolaio si presenta come una chiazza tumida pavonazza alla periferia, bigio gialliccia verso il centro (suppurazione), circondata da tessuto congesto edematoso. Il processo si direbbe allo stesso stadio nei due orecchi.**
iorni 12	**Messo in in libertà il coniglio si osservano negli orecchi alterazioni circolatorie come nel caso precedente. Il processo assume decorso relativamente più rapido nell'orecchio sinistro. Dopo 2 giorni di libertà nell'orecchio destro, scoppiato l'ascesso, si forma in luogo di questo una crosta. Lo stesso avviene dopo 3 giorni nel sinistro, nel quale pure si desquama l'epidermide. Dopo 12 giorni di libertà la guarigione sotto crosta si completa in ambedue gli orecchi e i peli sono egualmente cresciuti. Il processo decorse complessivamente più leggiero a sinistra.**
iorni 2	**Messo il coniglio in libertà si osserva lo squilibrio circolatorio come nei casi precedenti. In 2 giorni il focolaio nell'orecchio sinistro giunse rapidamente a suppurazione, circondato da viva reazione nel tessuto prossimo. Nel destro persistono i fenomeni inflammatorî ed il focolaio suppurato non è ancora scoppiato, così che si direbbe il processo nei due orecchi egualmente prossimo all'esito. Anche nell'orecchio sinistro, dove il processo decorse più mite, spuntano i peli e si desquama l'epidermide.**
iorni 10	**Messo in libertà il coniglio avviene lo squilibrio circolatorio come nei casi precedenti; dopo 36 ore, per il rapidissimo decorso assunto, alcuni focolai dell'orecchio sinistro giungono a suppurazione, altri invece tendono a risolversi. Nel destro vanno lentamente scomparendo i sintomi inflammatorî e si formano croste al luogo dei focolai già suppurati. Dopo 50 ore i sintomi inflammatorî decrescono anche nel sinistro. La guarigione completa avviene dopo 9 giorni nel destro e dopo 10 nel sinistro. Il processo decorse complessivamente più mite a sinistra.**
iorni 7	**Risultato analogo al precedente.**

$+36^\circ$ e $+39^\circ$.
$+15^\circ$ e $+17^\circ$.

mostato, si trova in un periodo di sviluppo molto più avanzato. In questo, coll'affievolirsi dell'iperemia, sembrano rallentare e quasi arrestarsi nel loro decorso violento tanto il focolaio infiammatorio che la reazione del tessuto circostante; per modo che nelle prime 24-48 ore che seguono all'azione del termostato non si rilevano mutamenti sensibili nella parte infiammata. Cessato lo squilibrio circolatorio, il processo continua a svolgersi tanto nell'orecchio che nel termostato si trovava al freddo, che nell'altro; però nel primo con decorso relativamente più rapido.

Modificazioni perfettamente corrispondenti a quelle ora ricordate, e che quindi torna inutile riferire, si osservano instituendo l'esperimento in qualsiasi momento del decorso del processo infettivo infiammatorio.

Tutto questo, se dimostra un'altra volta ed indiscutibilmente l'influenza notevole che la temperatura esercita sul decorso del processo infettivo infiammatorio, mette ancora in evidenza come l'organismo, oltrechè nei processi fisiologici, possieda anche in quelli patologici delicatissimi meccanismi di compensazione. Infatti i risultati di questi esperimenti dimostrano che intervenendo una causa modificatrice nel decorso del processo infettivo infiammatorio, col cessare di questa, succede un periodo di compensazione, nel quale l'organismo esplica i proprî mezzi di difesa in modo da compensare la lentezza o la troppa rapidità apportate nel decorso del processo dalla causa perturbatrice.

IV.

Prima di chiudere la serie di queste ricerche mi parve conveniente ripetere gli esperimenti di De Paolis, Ochotine, Roger, già ricordati, ed esporre per di più al freddo l'orecchio infiammato e privo dell'innervazione simpatica. E questo per vedere se i risultati ottenuti dagli Autori citati, sieno da ascriversi totalmente alle modificazioni che la circolazione e

la nutrizione dei tessuti subiscono in seguito all'iperemia dovuta al taglio del simpatico, oppure, almeno in parte, all'alterazione della funzione nervosa.

Eseguii 6 esperimenti condotti come quelli della 1ª serie, con la sola differenza che nell'orecchio destinato a subire l'influenza del freddo, veniva prima provocata la paralisi vasomotrice asportando il ganglio superiore del simpatico del lato corrispondente (Vedi tabella a pag. 24-25).

Per i 6 esperimenti riassunti nella seguente tabella, mi valsi di conigli scelti fra parecchi operati di estirpazione del ganglio cervicale superiore del simpatico, nei quali cioè all'operazione era seguita una spiccata e durevole paralisi vasomotrice del padiglione dell'orecchio corrispondente.

Per non cadere in inutili ripetizioni, stimo superfluo aggiungere alla suesposta tabella le altre particolarità relative a questi 6 esperimenti, perchè i risultati furono assolutamente identici a quelli della prima serie di queste ricerche.

Così resta dimostrato che destata l'iperemia da paralisi vasomotrice nell'orecchio di un coniglio, e provocato tanto in questo che nell'orecchio normale l'identico processo infettivo infiammatorio, se si espone l'orecchio con innervazione lesa al freddo e l'altro con innervazione integra al caldo, non riesce di rilevare che l'alterata innervazione apporti alcuna modificazione allo svolgersi del processo. Questo decorre anche in tale caso, risentendo l'influenza della temperatura in modo perfettamente corrispondente a quanto si è riconosciuto con le precedenti osservazioni.

I risultati fin qui esposti, che per la loro costanza possono considerarsi di un valore generale, dimostrano che per influenza della temperatura il processo infettivo infiammatorio subisce importanti modificazioni, le quali possono così riassumersi:

a) Il freddo ostacola e ritarda la comparsa del processo infettivo infiammatorio, ne affievolisce le manifestazioni, ne

N° progressivo e data dell'estirpazione del ganglio cervicale superiore del simpatico	Temperatura		Materiale inoculato e data dell'inoculazione	Durata dell'azione del termost[ato] applicato subito dopo l'inoculazione. Orecchio paralitico esposto al freddo, l'altro al caldo
	Orecchio iperemico	Orecchio normale		
XXV. Estirpazione a sinistra 29 dicembre 1895	Dopo 24 ore + 39°	+ 36°	Streptococco piogene	giorni 2
XXVI. Estirpazione a destra 5 gennaio 1896	Dopo 50 ore + 38°	+ 34,6°	Stafilococco piogene aureo e Streptococco piogene	giorni 3
XXVII. Estirpazione a destra 12 gennaio 1896	Dopo 48 ore + 38,5°	+ 36°	Id.	giorni 4
XXVIII. Estirpazione a sinistra 24 gennaio 1896	Dopo 70 ore + 38,7°	+ 36,5°	Streptococco piogene	giorni 4
XXIX. Estirpazione a sinistra 1 febbraio 1896	Dopo 36 ore + 38°	+ 35°	Id.	giorni 5
XXX. Estirpazione a sinistra 15 febbraio 1896	Dopo 50 ore + 35,5°	+ 32,2°	Stafilococco piogene aureo e Streptococco piogene	giorni 6

NB. La temperatura per l'orecchio freddo oscillò nel termostato fra + 8° + 11°

RISULTATO

ll'orecchio sinistro pallido, leggiero rossore e succulenza nel luogo d'innesto. Nel lestro iperemico, al luogo d'innesto si è svolto rapidamente un focolaio ora prossimo alla suppurazione. Altri focolai minori si disegnano più in basso.

ll'orecchio destro, chiazza roseo-tumida al luogo d'innesto. Nel sinistro iperemia diffusa; focolaio suppurato al luogo d'innesto, focolai minori prossimi a suppurazione a distanza.

sultato analogo al precedente.

ll'orecchio sinistro, si svolge lentamente nel luogo d'innesto un focolaio infiammatorio, non ancora giunto a suppurazione. L'orecchio destro succulento iperemico presenta desquamazione forforacea dell'epidermide e crescita dei peli; ascesso nel luogo d'innesto, ascessi minori disseminati più in basso.

ecchio sinistro pallido, freddo, edematoso. Nel luogo d'innesto e più in basso lentamente si svolgono focolai infiammatori non ancora suppurati. Nell'orecchio destro focolai multipli già suppurati. La risoluzione del processo è già avviata; si desquama l'epidermide e crescono i peli, non ancora spuntati a sinistra.

ll'orecchio sinistro edema e rossore leggiero intorno al punto d'innesto, dove si è formata una piccola chiazza necrotica. Nel destro i sintomi infiammatori sono scomparsi e al luogo degli ascessi che si erano formati, ora si osservano croste (guarigione sottocrosta bene avviata). Del resto come nel caso precedente.

il caldo fra + 36° + 39°.

Nº progressivo e data dell'estirpazione del ganglio cervicale superiore del simpatico	Temperatura		Materiale inoculato e data dell'inoculazione	Durata dell'azione del termost applicato subito dop l'inoculazione. Orecchio paralitico esposto al freddo, l'altro al caldo
	Orecchio iperemico	Orecchio normale		
XXV. Estirpazione a sinistra 29 dicembre 1895	Dopo 24 ore + 39°	+ 36°	Streptococco piogene	giorni 2
XXVI. Estirpazione a destra 5 gennaio 1896	Dopo 50 ore + 38°	+ 34,6°	Stafilococco piogene aureo e Streptococco piogene	giorni 3
XXVII. Estirpazione a destra 12 gennaio 1896	Dopo 48 ore + 38,5°	+ 36°	Id.	giorni 4
XXVIII. Estirpazione a sinistra 24 gennaio 1896	Dopo 70 ore + 38,7°	+ 36,5°	Streptococco piogene	giorni 4
XXIX. Estirpazione a sinistra 1 febbraio 1896	Dopo 36 ore + 38°	+ 35°	Id.	giorni 5
XXX. Estirpazione a sinistra 15 febbraio 1896	Dopo 50 ore + 35,5°	+ 32,2°	Stafilococco piogene aureo e Streptococco piogene	giorni 6

NB. La temperatura per l'orecchio freddo oscillò nel termostato fra + 8° + 11°

RISULTATO

ell'orecchio sinistro pallido, leggiero rossore e succulenza nel luogo d'innesto. Nel destro iperemico, al luogo d'innesto si è svolto rapidamente un focolaio ora prossimo alla suppurazione. Altri focolai minori si disegnano più in basso.

ell'orecchio destro, chiazza roseo-tumida al luogo d'innesto. Nel sinistro iperemia diffusa; focolaio suppurato al luogo d'innesto, focolai minori prossimi a suppurazione a distanza.

isultato analogo al precedente.

ll'orecchio sinistro, si svolge lentamente nel luogo d'innesto un focolaio infiammatorio, non ancora giunto a suppurazione. L'orecchio destro succulento iperemico presenta desquamazione forforacea dell'epidermide e crescita dei peli; ascesso nel luogo d'innesto, ascessi minori disseminati più in basso.

ecchio sinistro pallido, freddo, edematoso. Nel luogo d'innesto e più in basso lentamente si svolgono focolai infiammatori non ancora suppurati. Nell'orecchio destro focolai multipli già suppurati. La risoluzione del processo è già avviata; si desquama l'epidermide e crescono i peli, non ancora spuntati a sinistra.

ll'orecchio sinistro edema e rossore leggiero intorno al punto d'innesto, dove si è formata una piccola chiazza necrotica. Nel destro i sintomi infiammatori sono scomparsi e al luogo degli ascessi che si erano formati, ora si osservano croste (guarigione sottocrosta bene avviata). Del resto come nel caso precedente.

il caldo fra + 36° + 39°.

ritarda inoltre la risoluzione e la successiva riparazione, e può anche aggravarne il decorso peggiorando gli esiti;

b) Il caldo affretta lo sviluppo ed il decorso del processo infettivo infiammatorio, ne favorisce però la limitazione, la risoluzione ed i successivi processi di riparazione;

c) Tutte queste modificazioni stanno in diretto e costante rapporto con le alterazioni che per influenza del freddo o del caldo intervengono, indipendentemente dall'influenza nervosa, nella circolazione e quindi nella nutrizione dei tessuti nei quali si svolge il processo stesso.

Nel considerare questi risultati non dobbiamo però dimenticare come due sieno i fattori che risentendo l'influenza della temperatura possono contribuire a provocare le modificazioni ora accennate: e cioè l'agente infettivo ed il tessuto infetto.

Prendiamo dapprima a considerare l'agente infettivo, e distinguiamo le modificazioni ch'esso può risentire tanto per l'influenza costante del freddo che per quella del caldo.

Dirò subito, che per il caso della temperatura elevata, avendo nei miei esperimenti adottata quella di $+36^\circ$ $+39^\circ$, si capisce senz'altro come i germi infettivi dovevano trovarsi in eccellenti condizioni di temperatura, e che quindi le modificazioni osservate, devono ascriversi in questo caso più specialmente alle particolari condizioni indotte nel tessuto infetto dalla temperatura costante elevata.

Altrettanto non si può dire per il freddo, perchè, anche ammettendo che i tessuti del sottile orecchio del coniglio potessero conservare (per l'arrivo di sangue caldo dal centro, ecc.) una temperatura superiore di qualche grado a quella dell'ambiente, non si può però a meno di ritenere che i germi inoculati si trovassero ad una temperatura poco favorevole all'esplicazione delle loro attività.

E qui conviene ricordare che i risultati di alcuni miei esperimenti dimostrano come il freddo, applicato alla parte infetta subito dopo avvenuta l'infezione e soltanto durante il primo periodo che segue alla stessa, sembri giovare all'organismo non solo coll'attenuare i sintomi infiammatori e col rallentare

il decorso del processo inf. inf. che ne segue, ma anche rendendone meno grave l'ulteriore decorso. Si aggiunga che in tre casi (1), non ricordati nelle tabelle, e nei quali il freddo era stato applicato nel modo poc'anzi ricordato, vidi mancare nel lato freddo lo sviluppo del processo.

Queste osservazioni, insieme all'aver constatato che la moltiplicazione dei microrganismi inoculati resta limitata se l'orecchio del coniglio viene costantemente tenuto a bassa temperatura, dimostrano che il freddo, come fu da me applicato, esercita una influenza contraria anche sui germi inoculati. Col dire però influenza contraria, non s'intende già che il freddo abolisca l'azione dei germi inoculati: si ebbe infatti a constatare ripetutamente come anche sotto l'influenza del freddo essi possano provocare il processo inf. inf. che lentamente si svolge.

Si potrebbe ora domandare, se per influenza del freddo non possa per avventura mitigarsi la virulenza dei germi inoculati. A questo riguardo, dirò subito che nell'intento di risolvere la questione, non ho trascurato di raccogliere e coltivare microrganismi tanto dall'orecchio freddo che da quello caldo di uno stesso coniglio dopo 2-3-4 giorni di esperimento. I risultati però non furono costanti, e quindi, anche considerando le numerose cause di errore facili in tali ricerche e lo scarso numero delle prove da me fatte, credo prudente non pronunziarmi in proposito.

Un altro fattore che si potrebbe invece invocare per spiegare, almeno in parte, l'affievolita azione patogena dei germi inoculati nell'orecchio tenuto al freddo, si è il liquido sieroso (linfa ricca di albumina), che non ostante l'influenza del freddo, trapela dai vasi ed imbeve il luogo d'innesto. Questo liquido infatti, come è noto (2), riesce dannoso allo sviluppo dei germi

(1) Credetti di non riferire questi tre casi nelle tabelle, anzitutto per il dubbio subito insorto, che il processo anzichè per il freddo non si fosse sviluppato per qualche altra causa od errore nella tecnica dell'inoculazione; e poi anche perchè mancato lo sviluppo del processo inf. inf. in un orecchio, il coniglio non poteva servirmi allo studio comparativo dell'influenza del freddo e del caldo sul processo stesso.

(2) Th. Kocher, « Vorlesungen über Chir. Infectionskrankheiten », I Theil, S. 7. Basel u. Leipzig. C. Sallmann, 1895.

inoculati per la sua concentrazione, per la sua ricchezza in CO_2, perchè diluisce le tossine ed infine per l'antitossina che contiene.

Quanto alla fagocitosi, restando essa di molto ridotta per influenza del freddo, non si potrebbe attribuirle che un'azione assai limitata.

Se ora passiamo a considerare l'altro fattore, ossia le alterazioni che per influenza della temperatura seguono nel tessuto infetto, si comprenderà subito come da esse dipendano principalmente le modificazioni che la temperatura bassa ed elevata induce nel decorso del processo inf. inf.

Infatti, oltre all'aver confermato ancora una volta come per l'iperemia attiva si aumentino la nutrizione degli elementi cellulari e l'energia delle loro attività, i miei esperimenti dimostrano come il caldo favorisca anche l'invasione e la limitazione del focolaio inf. per parte dei leucociti stravasati, la fagocitosi, la proliferazione cellulare, ecc. ecc., in una parola tutti quei processi di cui l'organismo si vale per resistere all'agente infettivo e per riparare ai danni dallo stesso subìti. Il freddo provocando con l'ischemia l'insufficiente nutrizione degli elementi cellulari, darebbe luogo a conseguenze opposte.

Le modificazioni che il processo inf. inf. subisce per influenza della temperatura sono adunque precisamente dovute ad alterazioni che stanno in diretto e costante rapporto con la circolazione e nutrizione del tessuto infetto; e che consistono essenzialmente in un aumento od in una diminuzione della resistenza ed attività degli elementi cellulari componenti il tessuto stesso.

A questo punto piacemi ricordare l'ipotesi espressa dal Prof. Bizzozero (1) per spiegare, senza ricorrere ai nervi trofici, le affezioni limitate ai distretti di distribuzione di certi tronchi nervosi. « Può darsi invece, egli dice, che tutto dipenda da un'alterazione dei vasomotori, per la quale i tessuti

(1) G. Bizzozero, « Accrescimento e rigenerazione nell'organismo ». Conferenza letta il 3 aprile 1894 all'XI Congresso Medico Internazionale di Roma. (*Arch. per le Scienze med.*, vol. XVIII, n. 8, p. 38).

mal resistano agli agenti patogeni e specialmente ai microbi. L'attecchire, o no, di questi ultimi, lo svilupparsi quindi, o no, della malattia ed il decorso di questa possono dipendere da alterazioni anche lievi del tessuto. Canalis e Morpurgo, deprimendo la nutrizione dei colombi col digiuno, li resero più predisposti al carbonchio. Ciò che qui succede per l'organismo intero, deve pur succedere per una sua parte, la quale diventerà così un *locus minoris resistentiae*, mentre condizioni di nutrizione più floride la renderanno *locus majoris resistentiae*. Su questo argomento sono a desiderare nuove investigazioni ».

E per verità le investigazioni da me fatte, sebbene incomplete e ben lontane dall'esaurire l'importante argomento, col portare un primo contributo di fatti, dimostrano come fosse perfettamente logica e conforme al vero l'ipotesi formulata dal Prof. Bizzozero.

Queste ricerche inoltre, col mettere meglio in luce la corrispondenza esistente fra le alterazioni di nutrizione e di attività degli elementi cellulari componenti il tessuto infetto da una parte, ed il conseguente modificarsi del decorso del processo inf. inf. dall'altra, aggiungono anche valore all'opinione di quegli Autori (Buchner, Metschnikoff, Neumann, Sachs, ecc. (1)), che considerano il processo stesso non già come primitivo e dannoso, sibbene come secondario ed utile all'organismo, il quale lo esplicherebbe secondariamente per combattere i germi infettivi e riparare alle lesioni dagli stessi primitivamente causate.

Dopo quanto si è visto e considerato fin'ora, riesce facile comprendere come l'applicazione del freddo e del caldo alle parti infiammate abbia incontrato tanta diffusione nella pratica.

A chi poi domandasse se credo più utili le applicazioni fredde o le calde, risponderei senza esitazione le calde, facendo una sola riserva per quanto riguarda il primo inizio del processo inf. inf. In questo periodo soltanto trova indicazione il freddo, nella speranza ch'esso, associato ai mezzi oggidì re-

(1) Vedi Kocher, Opera citata, pag. 46.

putati migliori per neutralizzare l'azione dei virus, possa, oltrechè ritardare ed affievolire le manifestazioni infiammatorie, anche influire sui germi patogeni ostacolandone la moltiplicazione ed attenuandone la virulenza.

Nei periodi ulteriori, invece, quando il processo si è già sviluppato, torna utilissimo il caldo che favorisce tutti quei mezzi di cui l'organismo si vale per combattere l'agente infettivo e per riparare alle lesioni da esso provocate; mentre il freddo se rende meno violento il decorso dell'infiammazione, presenta però l'immenso svantaggio di difficultarne la limitazione e diminuire grandemente la resistenza dei tessuti di fronte all'agente patogeno, esponendoli agli esiti più gravi, come sarebbe alla loro estesa mortificazione.

Posso quindi associarmi al Samuel (1) dove conchiude: « Il freddo ha azione benefica curativa nell'infiammazione al suo inizio e sviluppo, non bisogna adoperarlo negli stadi ulteriori e negli esiti ».

CONCLUSIONI.

1) Il freddo ostacola e ritarda la comparsa del processo inf. inf., ne affievolisce le manifestazioni, ne ritarda inoltre la risoluzione e la successiva riparazione, aggravandone anche il decorso col peggiorarne gli esiti.

2) Il caldo affretta lo sviluppo ed il decorso del processo inf. inf., ne favorisce però la limitazione, la risoluzione ed i successivi processi di riparazione.

3) Tutte queste modificazioni stanno in diretto e costante rapporto con le alterazioni che per influenza del freddo o del caldo intervengono, indipendentemente dall'influenza nervosa, nella circolazione e quindi nella nutrizione dei tessuti nei quali si svolge il processo stesso.

(1) Samuel, « Nachtrag zur Antiphlogose » (*Virchow's Arch.*, Bd. 51, S. 206).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXI. N. 3.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Parma,
diretto dal Prof. Inzani.

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

ALLA CONOSCENZA DELL'ISTOGENESI

DEL RAMMOLLIMENTO CEREBRALE ISCHEMICO (1)

DEL

Dott. **Pietro GUIZZETTI**

Aiuto.

(Tav. II)

La descrizione istologica del rammollimento cerebrale da chiusura delle arterie, dell'*infarto cerebrale*, quale si reca ora, è basata quasi per intero sull'esame di pezzi patologici umani, vale a dire sull'esame di un materiale più che mai disadatto. Questo, perchè ognuno sa, che il sistema nervoso, sovratutto se malato, subisce con facilità e prima di ogni altro tessuto le alterazioni cadaveriche e perchè è noto come gli individui affetti da rammollimento cerebrale sieno per la maggior parte vecchi, quasi sempre deperiti e come vengano a morte in seguito a malattie esaurienti ed a processi infettivi secondari dopo prolungata agonia. Negli uomini poi è assolutamente impossibile di seguire istologicamente l'evoluzione del processo, l'*istogenesi*. Per tutto questo tale descrizione non poteva essere, che molto incompleta, come lo è di fatto;

(1) I risultati di queste ricerche furono comunicati al comitato organizzatore della sessione di Psichiatria dell'XI Congresso medico internazionale di Roma.

così in qualche lato, come per la sorte degli elementi nervosi prima delle ricerche sperimentali del Prof. Achille Monti, mancava quasi per intiero e nel resto è sempre mal sicura e per quanto riguarda l'origine e le trasformazioni degli elementi istologici è ancora basata su ipotesi di maggiore o minore probabilità, che variano da autore ad autore.

Solamente le ricerche sperimentali possono completare questa parte dell'istologia patologica. Esse però non sono prive di difficoltà, giacchè si riesce a stento a tener in vita, pel tempo conveniente, degli animali, in cui si sieno prodotti rammollimenti tanto estesi da poterli anche solo da lontano paragonare a quelli, che tutti i giorni incontriamo nell'uomo. Ciò spiega, come sieno stati rari gli sperimentatori, che tentarono di produrre delle embolie cerebrali allo scopo unico o principale di studiare anatomicamente il rammollimento. Io su tale proposito non trovai che tre lavori, i quali riassumo succintamente nella parte, che ha attinenza colle mie ricerche.

Per primi ricordo Prevost e Cotard (1), che nel 1866 pubblicarono sul rammollimento cerebrale un largo studio, basato in massima parte su osservazioni umane, in parte però anche sugli esperimenti. Questi li eseguirono sui conigli (due) e sui cani (undici), iniettando nella carotide dei primi, sospese nell'acqua, delle spore di licopodio o della polvere di fosfato di calcio e nei secondi, nello stesso modo, dei semi di tabacco. In dieci di essi o la morte avvenne nelle prime sedici ore o gli animali sopravvissero, ma non presentarono nessuna alterazione cerebrale; solamente tre cani morti alquanto tardi, uno in 3ª giornata, uno in 10ª ed uno sacrificato in 37ª, presentarono centri più o meno estesi di rammollimento. Queste osservazioni sono accompagnate dalle descrizioni istologiche e da tavole assai buone, però oggi per i progressi fatti dall'istologia esse hanno un'importanza quasi esclusivamente storica.

Più tardi, nel 1893, Saveliew (2) ripetè gli esperimenti, sempre nei conigli e nei cani, ma poi nell'esposizione appena accennò a qualche fatto istologico di pochissima importanza.

Nei cani, in numero di 13, iniettò nella carotide, a mezzo di una collaterale, del bleu di Prussia, che pel colore aiutava a riconoscere le embolie. Di essi 7 morirono spontaneamente nelle prime 24 ore e gli altri 5 vennero sacrificati da 30 ore ad 11 giorni dopo l'iniezione, ma solamente 4 presentavano rammollimenti cerebrali. Pei conigli iniettò nella carotide della polvere di carbone, ma su 9 operati uno solo morì in 4ª giornata con rammollimento, gli altri o morirono subito o se sopravvissero per qualche giorno non presentarono poi rammollimenti.

Per ultimo Monti, che ho già citato (3), provocò dei rammollimenti nei conigli e nei cani coll'iniezione di licopodio e di polvere di carbone e delle sue ricerche pubblicò nel 1895 una comunicazione preventiva, limitandosi in essa ad esporre minutamente ed a rappresentare con figure le modificazioni a cui andavano incontro principalmente le cellule nervose e anche quelle della nevroglia, modificazioni, che egli mise in evidenza colla reazione nera di Golgi, metodo rapido. L'età dei rammollimenti non oltrepassò i cinque giorni.

Per le cellule di nevroglia Monti vide che i prolungamenti prima si deformavano e poi si retraevauo, finchè la cellula restava, come una massa informe. Nelle cellule nervose le alterazioni incominciavano dai prolungamenti protoplasmatici, che divenivano nodosi e si avviavano alla distruzione, mediante il processo di atrofia varicosa (Golgi) e ciò mentre il prolungamento nervoso si conservava del tutto o quasi del tutto intatto, finchè la cellula non era profondamente alterata.

Questa scarsità di ricerche sperimentali sull'istologia del rammollimento ischemico contrasta col gran numero di quelle fatte sull'encefalite nelle sue varie forme e sui processi riparativi del cervello, dalle più remote di Poumeau e Bouchard, da quelle di Hayem, a tutte quelle uscite dalla scuola di Stricker, alle più recenti di Mondino, di Coen, di Friedmann, di Sanarelli. Questo contrasto parrà ancora più forte quando si pensi, che nell'uomo non si ha forse nemmeno un caso di encefalite a focolaio su venti e più casi di

rammollimento. Si spiega però naturalmente questo, quando si pensa alla facilità con cui si può produrre l'encefalite e nello stesso tempo si può mantenere in vita gli animali in esperimento.

All'inizio dell'infarto cerebrale, come in quelli degli altri organi, si hanno le modificazioni del circolo nel territorio dell'arteria obliterata. Nel cervello però tali modificazioni si allontanano alquanto dalle regole generali dell'infarto e ciò a causa delle speciali condizioni del circolo cerebrale, fra cui ricordo l'esistenza di due territori vasali distinti, l'uno per i gangli optostriati, l'altro pel mantello; la natura terminale del primo di essi e quella relativamente anastomotica del secondo; l'esistenza di una membrana nutrizia, la pia madre, da cui i vasi entrano nel cervello già divisi e suddivisi e ciò invece di uno o più tronchi grossi, che penetrano dall'ilo e non si suddividono, che profondamente; la speciale sottigliezza delle pareti vasali, povere di fibrocellule muscolari; l'esistenza di una scatola rigida completa, che di necessità deve concorrere a regolare colla sua resistenza le tumefazioni e le retrazioni dell'organo, che ella contiene.

A questo primo periodo esclusivamente circolatorio segue il periodo ben più lungo del rammollimento propriamente detto, in cui i fatti istologici riguardano da un lato le modificazioni degli elementi preesistenti del tessuto e dall'altro le origini e le trasformazioni dei nuovi elementi, che sopravvengono. Anche questo periodo nelle linee più generali deve essere avvicinato al corrispondente periodo degli infarti degli altri organi, ma poi, pur esso, per la natura degli elementi, che costituiscono la massa cerebrale finisce ad assumere una fisionomia propria, distinta. A questo proposito pel mio assunto devo ricordare due fatti o ordini di fatti di cui l'uno riguarda gli elementi preesistenti del tessuto e l'altro la natura dei nuovi elementi, che nello stesso si sostituiscono.

Gli elementi preesistenti, come è noto, nell'infarto vanno

in massima parte a distruzione a causa di alterazioni necrobiotiche e degenerative. Questo negli altri organi serve a distinguere l'infarto dagli altri processi patologici, invece nell'asse cerebro-spinale o non lo distingue affatto o serve a distinguerlo in proporzioni assai limitate. Ciò, perchè, per la delicatezza e la scarsissima resistenza degli elementi nervosi, in qualsiasi processo patologico dell'asse cerebro-spinale, le alterazioni regressive assumono sempre una grande importanza e bene spesso un'assoluta prevalenza. È per questo, che nel sistema nervoso centrale processi originariamente differenti vengono ad avvicinarsi, talora a confondersi, ed è per ciò che si è confuso le tante volte l'infarto coll'encefalite, al punto, che per ambedue si è adottata la parola neutra di *rammollimento*, la quale, benchè pienamente convinti della sua insufficienza ed improprietà, qualche volta al caso pratico non possiamo ancora nè sostituire a dovere, nè completare.

Fra gli elementi di nuova apparizione nel tessuto dell'infarto cerebrale devo ricordare la *cellula granulo-grassosa*, detta altrimenti *corpo di Gluge* da chi primo la descrisse, e devo ricordarla non solo per la sua reale importanza, ma anche perchè a proposito dell'origine di lei si emisero le ipotesi più disparate, delle quali nelle mie ricerche dovrò stabilire il valore. La di lei presenza è strettamente legata all'esistenza di alterazioni regressive; manca, se queste non esistono e se vi sono, vi è in numero proporzionato alla loro estensione. Ne viene, che anch'essa, come le alterazioni regressive, è frequentissima nei processi patologici del sistema nervoso centrale: è assai copiosa nel rammollimento ischemico, nell'encefalite, sui confini dei tubercoli solitari e dei sifilomi, è copiosa nelle degenerazioni secondarie, lo è un po' meno nelle primitive e *solo manca o di regola è scarsissima nei dintorni dei neoplasmi.* Di quest'ultimo fatto, contrario a quanto si crede e dicono d'ordinario i trattati, io ne ebbi le prove nell'esame di un gran numero di tumori cerebrali.

Riguardo alle origini delle cellule granulo-grassose espongo le ipotesi dei principali osservatori, che se ne occuparono.

Virchow ritenne, che derivassero dalla nevroglia.

Prevost e Cotard nei loro esperimenti le hanno vedute già al terzo giorno dall'insorgere dell'embolia e ne hanno dato figure assai precise; malgrado questo, ritennero che non fossero che ammassi di granuli adiposi.

Meyer le fece derivare dagli elementi delle pareti vasali in degenerazione adiposa.

Altri autori ammisero un'origine molteplice. Huguenin (4) ad es. le fa provenire dai nuclei della nevroglia, dagli elementi vasali dei capillari, dell'avventizia, degli spazi linfatici perivascolari e probabilmente dalle cellule nervose della corteccia.

Rindfleisch (5) crede, che concorrano a produrli l'emigrazione dei leucociti dei vasi, la divisione degli elementi delle pareti vasali e specialmente le cellule della nevroglia.

Stricker (6) pensa con Huguenin, che in parte derivino dalle cellule nervose, ma li fa ancora provenire dai cilindrassi rigonfiati, come pure dalla fusione dei fili della nevroglia al loro incrocio, riferendosi con ciò alla descrizione vecchia, che si dava del tessuto di sostegno del sistema nervoso centrale.

Birch-Hirschfeld (7) ritiene, che sieno formate dalle cellule della nevroglia, da quelle delle pareti vasali e probabilmente dai leucociti emigrati, ma sembra, che ammetta pure l'origine dalle cellule nervose ed anche dalle fibre nervose.

Anche Raymond (8) nel suo trattato di anatomia patologica del sistema nervoso crede che le cellule granulose derivino ancora dalle cellule nervose.

Obersteiner (9) afferma, che in generale provengono dalle cellule linfoidee, ma che si formano pure per la degenerazione grassa delle cellule nervose e delle cellule del tessuto connettivo.

Ziegler (10) dice, che *probabilmente derivano dai vasi e fors'anche dalle cellule connettivali*, con che mi pare, che intenda, dall'emigrazione dei leucociti e dagli elementi vasali, mesenchimali.

Per ultimo Weichselbaum (11) nel rammollimento ischemico le fa derivare solamente dai leucociti emigrati.

Esperienze. — Era mio scopo di produrre dei rammollimenti estesi, paragonabili a quelli dell'uomo. Questo, perchè solamente nei rammollimenti estesi vi sono due zone da osservare: *a*) la *parte centrale*, che per se stessa costituisce un vero tessuto nuovo; *b*) *la zona di passaggio dal rammollimento al tessuto conservato*. Nei rammollimenti piccoli manca la prima zona, la parte centrale, la quale se non ha interesse per la fisiopatologia, pel solo fatto che esiste, lo ha per l'anatomia patologica ed allora il rammollimento si riduce solamente alla seconda zona, quella di confine. Di più per mia esperienza nei rammollimenti minimi non è sempre facile di distinguere e quindi di eliminare quel tanto di alterazioni, che dipende dallo stimolo meccanico del corpo incuneato nel vaso, da ciò, che origina dalla soppressione del circolo. Dico questo, perchè a ridosso del corpo estraneo, che faceva da embolo ho sempre veduto sia nella parete vasale, che nel tessuto immediatamente circostante, dei fatti reattivi più spiccati che altrove (frequenza delle cariocinesi, più fitta infiltrazione parvicellulare), che dovevano dipendere, almeno in parte, dall'irritazione data dal corpo stesso.

Incominciai le esperienze sui conigli, ma li abbandonai presto, perchè mi morivano con troppa rapidità e perchè mi accorsi, che non avrei potuto ottenere su di loro dei rammollimenti alquanto estesi. Come ho già esposto, nè Cotard e Prevost, nè Saveliew ebbero dai conigli buoni risultati. Allora ricorsi ai cani e le esperienze, che reco, le eseguii tutte su di loro.

Per materiale d'iniezione adoperai la fina raschiatura di sughero, sospesa nella soluzione fisiologica di cloruro di sodio. L'iniezione veniva eseguita nella carotide primitiva sinistra, verso l'estremo periferico, a mezzo di una siringa di Pravaz di capacità di alcuni centimetri cubici, munita di un grosso

ago. La quantità iniettata variava da uno a due cmc. a seconda della grossezza del cane. Dopo l'iniezione il vaso veniva legato fra due lacci non solo per frenare l'emorragia, ma anche per evitare, che più tardi, in tempo non precisabile, distaccandosi dei depositi fibrinosi della parete, si costituissero dei nuovi emboli. Sia il materiale d'iniezione, che tutto quello dell'operazione, veniva volta per volta sterilizzato col calore, e l'operazione era condotta con tutte le regole antisettiche, talchè nel cervello non ebbi mai fatti flogistici. Le autossie le eseguiva appena morto l'animale.

Ne ho il dovere e ben volentieri porgo qui i più schietti ringraziamenti al Chiar.^{mo} Prof. Francesco Negrini, Direttore del Gabinetto di Zootomia, di questa Scuola Veterinaria, che mi permise di fare tutte le esperienze nel suo gabinetto, col suo materiale e che anzi in persona me ne eseguì un buon numero.

Ottenuto il rammollimento divideva il pezzo in quattro parti, che fissava separatamente: 1° in soluzione acquosa satura di sublimato corrosivo; 2° nella soluzione cromo-aceto-osmica di Flemming ; 3° in una soluzione cromo-acetica (acido cromico gr. 0,30, acido acetico gr. 1,00, acqua gr. 100); 4° nel liquido di Müller. Sempre inclusione in celloidina.

Di colorazioni per la cariocinesi usai sempre e parallelamente quella colla safranina in soluzione satura d'acqua di anilina e il metodo Bizzozero-Vassale, ottenendone identici risultati. Nei tagli da pezzi fissati colla miscela cromo-acetica (n. 3) mi servì meglio di ogni altra la colorazione colla semplice ematossilina albuminosa, colla quale si rendevano evidenti anche i fili acromatici. Mi valsi pure del metodo di Baumgarten. Oltre a queste le solite doppie colorazioni, il carminio ammoniacale, il metodo di Nissl, il metodo Weigert-Pal, la picronigrosina e volta a volta, quando le indagini lo richiedevano, tutti i metodi noti in istologia, colle modificazioni, che parevano indicate. Così mi valsi a seconda del caso della dissociazione, dello spennellamento, delle macerazioni. Montatura dei preparati parte in glicerina e parte in balsamo. Invece non ho adoperato, che una volta sola la reazione

nera di Golgi, metodo classico, pei rammollimenti di nove giorni ed anche allora per uno scopo speciale, di cui dirò a luogo opportuno.

I cani operati furono 14, ma di essi 6 morirono spontaneamente nelle prime ore e fra di loro non tengo calcolo, che di uno solo, che morì in 14ª ora e presentava nell'emisfero sinistro ben distinto il territorio ischemico.

I rammollimenti di cui qui darò la descrizione sono per ordine di età i seguenti:

a 14 ore	un cane	morte spontanea
a 26 ore	un cane	morte spontanea
a 52 ore	un cane	morte spontanea
a 3 giorni	cane primo	morte spontanea
	cane secondo	ammazzato
a 5 giorni	un cane	ammazzato
a 9 giorni	un cane	ammazzato
a 17 giorni	un cane	ammazzato.

Rammollimento di 14 ore. — Un cane solo, morto spontaneamente. L'embolo ha chiuso l'arteria del Silvio di sinistra.

Sulla faccia esterna dell'emisfero sinistro vi è una macchia rosso-vinosa larga due soldi, a livello della quale la consistenza è alquanto inferiore, meno sicura, di quella delle parti circostanti. Dal colorito della detta placca si passa a gradi e non per linea netta a quello del tessuto normale circostante e ciò sia alla superficie, che profondamente.

All'esame microscopico il tessuto per ciò che riguarda gli elementi, che lo costituiscono e i loro rapporti conserva la struttura, che aveva prima della chiusura vasale; vi sono però alcune modificazioni, che riguardano principalmente il circolo. Nella parte centrale le arterie e i capillari sono vuoti; al contrario le vene in gran parte sono ripiene, ma nel loro interno il sangue si è coagulato in blocchi omogenei in cui non si distinguono i globuli. Muovendo alla periferia con discreta rapidità tutti i vasi si fanno ripieni, anche i capillari, di cui è resa in tal modo evidentissima una rete assai fitta;

di più qua e là si osservano delle emorragie perivasali, non frequenti, limitate quasi sempre alle guaine linfatiche e solo di rado infiltranti, e anche allora per breve tratto, il tessuto circostante. In questa zona non di rado attorno ai vasi di un certo calibro dentro la guaina adventiziale (guaina di Virchow-Robin) e talora lungo i capillari, nel corrispondente spazio linfatico, si vede una fila di leucociti in parte mono e in parte polinucleati, fila unica e quasi mai completa.

Riguardo agli elementi preesistenti del tessuto, nel territorio anemizzato tutti i nuclei si colorano con più difficoltà, che nel tessuto circostante e le cellule nervose hanno un aspetto un po' più opaco. Non si vedono forme di cariomitosi.

Rammollimento di circa 26 ore. — Un cane solo fu trovato morto dopo 28 ore dall'iniezione, mentre quattro ore prima era ancora vivo. Chiusa la silviana sinistra.

Sulla superficie esterna dell'emisfero sinistro una larga placca mal circoscritta di colorito più pallido e di consistenza notevolmente diminuita, tanto, che al taglio tende quasi a spappolarsi.

Nei tagli microscopici si nota, che *nel campo proprio del rammollimento* sovratutto la corteccia si disgrega in una sostanza granulosa e in parte subisce la stessa sorte la sostanza bianca sottocorticale. Ivi i vasi sono quasi tutti vuoti e non si vedono emorragie.

Qui l'emigrazione dei leucociti dai vasi è assai più forte, che nel rammollimento precedente. Essa si osserva specialmente nei primi strati sotto la pia, in prossimità del tessuto normale. Attorno ai vasi di un discreto calibro i leucociti formano un manicotto continuo, invece sui lati dei capillari sono o isolati o in fila incompleta. In qualche punto essi hanno invaso il tessuto compreso fra i vasi sanguigni, al punto da costituire un centro non però stipato. Leucociti sparsi ve ne sono un po' dapertutto, specialmente in vicinanza della pia. Essi in parte sono polinucleati, in buona parte anche mononucleati; nei preparati già fissati col liquido di

Flemming presentano nel loro interno delle granulazioni di grasso, di solito fine, in numero discreto.

Fuori dei leucociti le granulazioni di grasso si vedono quasi esclusivamente negli elementi delle pareti vasali.

Le cellule nervose presentano due specie diverse di alterazioni.

Là dove il tessuto è in disgregazione più avanzata le cellule nervose sono in *disfacimento granuloso.* Hanno perduto o non si riconoscono più i prolungamenti, il corpo cellulare è piccolo, granuloso, profondamente eroso, il nucleo poco distinto, quasi scolorito. In via eccezionale nel protoplasma si vedono alcune fine granulazioni adipose. Evidentemente le cellule nervose subiscono la disaggregazione granulosa, a cui va incontro tutto il tessuto.

La seconda specie di alterazione delle cellule nervose si osserva in un largo tratto passando dal tessuto in disgregazione a quello conservato. Le cellule sono opacate in totalità, i contorni del corpo e dei prolungamenti sono duri, rigidi, evidentissimi; il protoplasma è assai tinto dal carminio ammoniacale e nasconde spesso il nucleo, che non è più vescicolare. Attorno alla cellula vi è un ampio spazio vuoto, lo spazio linfatico pericellulare, che qui è evidentissimo per causa della stasi linfatica e dell'edema. Di questa alterazione delle cellule nervose me ne occuperò più in esteso a proposito del rammollimento di 52 ore, dove si può seguire meglio nei suoi effetti.

Pei cilindrassi, subito al di sotto della corteccia in disgregazione, se ne vedono alcuni, che mostrano di rigonfiarsi però in grado appena sensibile e in modo non regolare e che si tingono un po' più intensamente col carminio ammoniacale.

Riguardo alle cellule di nevroglia, nei tratti dove è maggiore la disgregazione, i nuclei sono rari e anche quelli sono mal coloriti. Ne viene, che parecchi devono essere scomparsi e fra essi vi sono quelli, che fiancheggiano di frequente le cellule nervose e che Friedmann (12, p. 492) ritiene appartenente a cellule endoteliali, che rivestono lo spazio linfatico pericellulare (Randzellen). Fuori dal tessuto disgregato non si vedono alterazioni speciali della nevroglia.

Dal *campo proprio del rammollimento* si passa *al tessuto normale* per gradi senza che vi sia nè un'eccezionale repleslessione vasale, nè emorragie. Ivi fra le cellule nervose alterate si vedono dapprima mescolarsi alcune cellule normali, poi queste pigliare con rapidità la prevalenza e finire col restar sole.

In nessun elemento si vedono forme di cariocinesi.

Rammollimento di 52 ore. — Un cane solo, morto spontaneamente. Nell'emisfero sinistro due centri di rammollimento in parte rosso, in parte bianco, che comprendono corteccia e centro ovale e sono grossi l'uno come una noce, l'altro come una nocciuola.

Nei tagli microscopici dentro il *campo del rammollimento* quasi tutto quello che costituiva il tessuto nei maneggi è caduto e non resta di intatta che la rete vasale, la quale è perfettamente libera ed evidentissima. Devo notare, che in essa i capillari, i quali costituiscono delle maglie eleganti, hanno tutti un calibro sufficiente pel passaggio normale dei globuli rossi e che anzi tutti, qual più qual meno, contengono delle emazie.

Ho detto questo, perchè si sa, che Kronthal (13) ha creduto di avere scoperto nel cervello, in connessione dei capillari sanguigni, un altro sistema di vasi tanto fini (2-5 μ) da non permettere il passaggio di globuli rossi, vasi, che egli ritenne di natura linfatica. Ferrari (14) ripetendo le ricerche collo stesso metodo di Kronthal non confermò l'esistenza di tale rete ed ora l'escludono anche questi miei preparati.

Nella rete vasale, specialmente approssimandosi alla parte conservata, si vedono pochi detriti informi del tessuto distrutto, globuli rossi isolati o a gruppi ed un buon numero di *leucociti mono e polinucleati, che vanno assumendo l'aspetto di corpi granulo-grassosi*. Essi nella guaina avventiziale dei vasi di un certo calibro costituiscono sempre un manicotto continuo. Il loro diametro oscilla fra μ 8 e μ 20, il più delle volte sta fra 12-15 μ; il nucleo, quando è unico, misura μ 7 all'in-

circa e non mostra di crescere col rigonfiarsi della cellula. Quasi tutti (acido osmico) contengono goccioline di grasso, che ora di solito sono poco numerose, ma grosse e che spostano il nucleo alla periferia.

Anche negli elementi delle pareti vasali vi è grasso, ma a fine granulazioni.

Nella zona di passaggio dal rammollimento al tessuto conservato si vedono vene e capillari ricolmi di sangue, con numerose emorragie perivasali, ora limitate alla guaina linfatica interna o a tutte due, ora infiltranti il tessuto circostante. Le arterie o sono vuote, coartate o chiuse da trombi spesso ricchi di leucociti (trombi di continuazione). Attorno a parecchi vasi, a costituire un manicotto o sparsi per un breve tratto nel tessuto, si vedono dei corpi granulo-grassosi piccoli e medi, derivanti manifestamente dai leucociti.

Si noti, che in questa zona di passaggio, in qualche raro elemento delle pareti vasali, compresi gli endoteli e più di rado ancora in alcune cellule di nevroglia, i nuclei presentano un evidente aumento della cromatina e qualche rarissima volta anche i primissimi stadi della divisione indiretta, le forme di gomitolo denso e rilassato. Nelle cellule di nevroglia non rilevai altra modificazione.

Invece sempre nella zona di confine sono molto evidenti le alterazioni delle cellule nervose. Di esse le più vicine al tessuto disfatto, poche però, hanno il protoplasma seminato da fine granulazioni di grasso così fatte e disposte d'apparire evidentemente di origine endogena, di più il protoplasma è torbido, opaco ed i prolungamenti o mancano o sono tozzi e spezzati. Si tratta di una *degenerazione granulo-grassosa*, la quale, devo notare, nei rammollimenti precedenti, più giovani, non era visibile; che colpisce le cellule immediatamente confinanti col tessuto distrutto e che dà alle cellule, che ne sono affette un aspetto ben differente da quello dei corpi granulo-grassosi, da cui si possono distinguere con facilità.

Più di frequente però e su di una zona estesa le cellule nervose presentano la seconda specie di alterazioni, di cui dissi

brevemente nel rammollimento di 26 ore e qui la presentano più avanzata (fig. XI A). Esse appaiono rattrappite in totalità, con spigoli lunghi, acuti; i prolungamenti esili, rigidi, tortuosi; tutto il protoplasma opaco si tinge intensamente col carminio ammoniacale e in genere con tutti i colori. Il nucleo è spostato alla periferia, nelle cellule piramidali verso la base, non è più vescicolare, nè lascia vedere i nucleoli, ma si tinge in totalità e intensamente ed ha assunto forme svariate, a semiluna, a piramide, più lungó nel senso maggiore della cellula. Per l'opacamento e la forte tinta del protoplasma non di rado il contorno del nucleo non si vede. Ben di rado si vedono dei vacuoli nell'interno del protoplasma. Lo spazio linfatico pericellulare (*) è notevolmente dilatato, costituisce una cameretta ampia spesso il doppio e più della cellula contenuta, non di rado in vicinanza dei vasi capillari lo si vede continuare nettamente collo spazio linfatico perivasale, che è esso pure dilatato. Questi ultimi fatti (l'esistenza dello spazio pericellulare e i suoi rapporti cogli spazi perivasali) sono evidenti, qualunque sia stato il liquido fissatore adoperato fra i quattro indicati, ciò che esclude in modo assoluto, che si tratti di prodotti artificiali. D'altronde non sono dovuti al liquido fissatore anche perchè questo ha agito su tutto il pezzo ed essi non si osservano, che in zone limitate e costantemente in dati rapporti col rammollimento.

Riguardo alla sorte, che spetta a queste cellule nervose, osservandone un buon numero, si nota, che vanno retraendosi in tutti i sensi e mediante un processo di atrofia scompaiono i prolungamenti, il corpo cellulare si impicciolisce

(*) Come è noto l'esistenza dello spazio linfatico pericellulare non è ammessa da tutti. Io però fui indotto ad ammettere, che il detto spazio esista realmente sia dalla evidenza con cui con qualsiasi fissatore si presenta sui confini del rammollimento, seguendo ivi la fortuna dello spazio linfatico perivasale, ammesso da tutti, sia ancora perchè in queste esperienze e anche in pezzi patologici umani ho veduto alcune volte le emorragie contenute nelle guaine linfatiche perivasali, incontrando delle cellule nervose, avvolgerle completamente, mantenendosi nello stesso tempo così limitate, come se si fossero introdotte in uno spazio preesistente.

mano mano fino a somigliare un corpicciuolo angoloso, costituito a quanto pare dal solo nucleo, infine anche questo non si vede più e non resta, che una cameretta vuota.

Si tratta di un processo di *degenerazione ialina*, dirò meglio di *raggrinzamento ialino*, che conduce alla scomparsa della cellula per atrofia. Per essa la sostanza cellulare deve modificare sensibilmente la sua composizione chimica, perchè si coagula, si opaca ed acquista la proprietà di tingersi fortemente in specie col carminio ammoniacale. La stasi linfatica deve avere una larga parte nel produrre questa alterazione.

A dir il vero l'aggettivo *ialino* non corrisponde esattamente, perchè l'aspetto delle cellule è più duro e opaco, che per quel termine non si immaginerebbe, ma fra tutti per l'omogeneità del protoplasma è ancora il più adatto. Così questa alterazione venne designata altre volte col termine di *sclerosi* delle cellule nervose, ma a me sembra che esso non si debba adottare, perchè il significato, che si dà alla parola *sclerosi* indica un processo ben diverso da quello, che qui si verifica.

Ritengo, che le modificazioni delle cellule nervose osservate da Monti colla reazione nera riguardassero specialmente queste cellule in raggrinzamento ialino e lo ritengo, perchè come dirò per i rammollimenti di tre giorni, nei centri più piccoli non si vedeva che questa specie di alterazione, perchè nella zona di confine essa era ancora quasi sola e perchè tutte le altre alterazioni (degenerazione granulosa, degenerazione granulo-grassosa, ecc.) determinavano la disgregazione del corpo cellulare. È vero che coi metodi usati da me non vidi le varicosità nei prolungamenti protoplasmatici, ma questo può dipendere sia dall'insufficienza dei metodi stessi, sia pure dal modo di agire della reazione nera.

Da ultimo, ancora per ciò che riguarda le alterazioni delle cellule nervose, nel rammollimento di 52 ore, devo notare, che alquanto lontano dal rammollimento stesso, fra le cellule nervose normali, se ne vedono alcune in preda *ad idrope cellu-*

lare. Esse appaiono più grosse, globose ed hanno il protoplasma più chiaro delle cellule normali.

Rammollimento di 8 giorni. — Due cani. Il primo morì spontaneamente e presentava un centro di rammollimento bianco, largo circa un centimetro, esteso alla corteccia e sostanza sottocorticale; nel nucleo caudato altri centri più piccoli, rosei. Il secondo venne ammazzato e presentava pure un rammollimento bianco largo un centimetro, esteso alla corteccia e in parte alla sostanza bianca sottocorticale. In ambedue al microscopio si scoprirono altri piccoli centri nella sostanza bianca.

Nei tagli microspici, trattandosi di rammollimenti limitati, anche le parti mediane non sono cadute. Il tessuto è ancora costituito fondamentalmente dagli elementi preesistenti, che sono però profondamente alterati nel modo, che dirò. Nei centri corticali già ad occhio nudo e meglio a piccolo ingrandimento il tessuto appare sgretolato, a frammenti, a granuli. I centri situati nella sostanza bianca ad occhio nudo si presentano come macchie più chiare, ben limitate e al microscopio mostrano una trama fondamentale rarefatta, irregolare, formata dalle residue fibre nervose e cellule di nevroglia, fortemente alterate o dai vasi sanguigni scarsi e vuoti.

Qualunque siasi la sede, in tutto il *territorio rammollito*, più specialmente verso la periferia, e nell'attigua parte più interna della *zona di confine*, vi sono sempre in buon numero i corpi granulo-grassosi, che mostrano ancora visibilmente, almeno per la massima parte, la loro derivazione dai leucociti, sia mono, che polinucleati. Le loro dimensioni sono comprese fra 8 μ e 22 μ; la maggior parte misura 15 μ; il nucleo in tutti, qualunque siasi la grossezza della cellula, non supera gli 8 μ.

Devo notare, che i corpi polinucleati presentano molte volte i loro nuclei in frammentazione e che sovratutto nel mezzo del rammollimento essi vanno manifestamente a distruzione. Aggiungo, che negli spazi sottoaracnoidali, anche alquanto

lontani dal rammollimento, si vedono dei leucociti *mono*, ma anche *polinucleati* carichi di grasso, i quali per quella via manifestamente si allontano per rientrare in circolo. Questo spiega un altro fatto ed è che mentre a 14-26-52 ore i leucociti polinucleati, che si caricavano di grasso erano numerosi almeno tanto, quanto i polinucleati, invece più tardi a 5-9 giorni i corpi granulosi per la massima parte sono mononucleati. I leucociti polinucleati diminuiscono, perchè in gran parte vanno distrutti e in parte rientrano in circolo. Nel rammollimento di 17 giorni i corpi granulosi con molti nuclei ridivengono numerosi, ma come vedremo, ciò dipende dalla divisione indiretta limitata al solo nucleo.

Qui vi è un fatto nuovo ed è *che in qualcuno dei corpi granulosi*, molto raro e quasi sempre dei più piccoli, *il nucleo presenta le prime fasi della cariocinesi fino alla piastra equatoriale.*

Le cellule nervose nel *territorio rammollito* si possono ancora riconoscere, ma sono ridotte a corpicciuoli angolosi, triangolari, o piramidali, senza prolungamenti o con corti avanzi; protoplasma opaco, tinto vivamente dal carminio ammoniacale; nucleo opaco, talora mal distinto, tinto pure in massa e con forza dal carminio, mentre resta scolorito o diviene appena lievemente violetto coll'ematossilina. Parecchie cellule nervose sono seminate da granulazioni di grasso (liquido di Flemming); di esse le più cariche sono quasi sempre in disgregazione.

Nella *zona di confine*, per un largo tratto, le cellule nervose presentano la *degenerazione ialina* con *raggrinzamento*, che ho descritto sopra. Come ho già detto, qui nei rammollimenti più fini, anche nel centro, le cellule nervose non presentano, che quest'ultimo aspetto.

Per le cellule nervose posso ora concludere, che esse, *qualunque siasi lo stato degenerativo da cui sono colpite, compresa la degenerazione granulo-grassosa, se si osserva con un po' di cura, non si possono confondere coi corpi granulo-grassosi, come ritennero tanti autori e ciò per la*

loro forma e per l'aspetto e pel modo di comportarsi coi colori del loro protoplasma e del loro nucleo.

I cilindrassi nei rammollimenti della sostanza bianca, nel mezzo, dove il difetto di circolo si fa risentire maggiormente, vanno distrutti per *semplice disgregazione granulosa.* Spostandosi verso la periferia ed in tutta la zona di confine i cilindrassi appaiono irregolarmente rigonfiati e sono in preda alla *degenerazione varicosa ialina*, che già cominciava a comparire nel rammollimento di 26 ore. Essi si presentano tumefatti in grado ineguale da punto a punto, a forma di cilindro, di fuso, di sfera irregolare, del diametro fin di 16 μ. Nel balsamo hanno un aspetto omogeneo, quasi cereo, invece in glicerina appaiono finissimamente polverosi; si tingono più della norma col carminio ammoniacale. Nel *campo del rammollimento* si presentano più spesso in frammenti mescolati ai corpi granulo-grassosi, dei quali hanno non di rado il volume; essi sono spesso globosi, altre volte allungati, piriformi, cilindrici. Per tutti i loro caratteri però si possono sempre e con facilità distinguere dai corpi granulo-grassosi e questo, che dico per i rammollimenti sperimentali, lo estendo anche ai rammollimenti umani, dove questi corpi derivati dai cilindrassi si incontrano pure.

Resta quindi assolutamente escluso quello che ammetteva Stricker in seguito alle ricerche di Unger e Hamilton, *che cioè i corpi granulosi derivassero in parte dai cilindrassi*, che si rigonfiavano, si trasformavano e venivano ad essere muniti di nuclei. Quest'ultimo particolare della comparsa dei nuclei ora non si potrebbe nemmeno concepire, giacchè le fibre centrali essendo prive della guaina di Schwann, non si saprebbe donde i nuclei potessero a loro derivare.

Le cellule di nevroglia nel mezzo del rammollimento vanno distrutte. Me ne persuasi muovendo dalle parti conservate verso il *campo del rammollimento*. In questo modo si può notare, che entrando nel rammollimento i nuclei della nevroglia, con grande rapidità, prima si diradano e poi scom-

paiono. Gli ultimi nuclei, che si possono ancora vedere presentano la cromatina a frammenti (*carioreœis*), distribuiti questi ora sul contorno della membrana nucleare, ora in parte all'interno, in parte ail'esterno di essa e talora invece del nucleo non si vede, che un gruppetto di pochi granuli cromatici. Nei punti dove i tagli sono più sottili si possono vedere dei nuclei di nevroglia del tutto scoloriti coll'aspetto di cerchielli. Nemmeno i nuclei delle cellule marginali di Friedmann non si possono più vedere. Malgrado questo nei preparati fissati col liquido di Flemming si riconoscono ancora dei corpi delle cellule di nevroglia (specialmente delle dette cellule marginali), che sono seminati da granuli di grasso.

Ne viene che *nel campo del rammollimento le cellule di nevroglia si distruggono* a mezzo di un processo di necrobiosi con degenerazione granulo-grassosa e *carioreœis* e *neppur esse si trasformano in corpi granulosi.*

Nel mezzo dei centri di rammollimento più minuti le cellule di nevroglia si comportano in modo un po' diverso. I loro nuclei in parte si vedono ancora, ma sono ridotti alla metà circa del loro volume e invece del solito contenuto chiaro con pochi fili a granulazioni cromatiche, restano coloriti in totalità e più intensamente del solito (cromatolisi).

Nella *zona di confine* la nevroglia ha un aspetto quasi normale; *alcuni però dei suoi elementi*, molto rari, *presentano il nucleo nei primi stadi della cariocinesi, mai oltre la piastra equatoriale.*

I vasi verso il mezzo del rammollimento sono vuoti e se ne vede un numero scarso e anch'essi coi nuclei in frammentazione più o meno avanzata o in cromatolisi. Parecchi vasi almeno fra i più fini devono essere scomparsi.

Invece verso il margine del rammollimento e sovratutto nella *zona di confine i vasi presentano nelle loro pareti un gran numero di cariocinesi*, negli endoteli, nei nuclei della media, ma più specialmente negli elementi dell'avventizia e nelle cellule endoteliali, che cingono le guaine linfatiche. In qualche vaso nello stesso campo microscopico si vedono fin

4-6 figure. Più di spesso si tratta degli stadi iniziali, ma non sono però rare le forme più o meno avansate di metacinesi e della ricostruzione (anafasi) e questo ancora più spesso nelle cellule endoteliali, che prospettano gli spazi linfatici. Noto a proposito di queste ultime, che la forma primitiva della cellula, che entra in mitosi è allungata anche a fuso (Fig. I-II), ma che le cellule figlie, che ne derivano hanno forma ovale (Fig. III) o rotonda e che per questo e per l'aspetto del nucleo e anche perchè parecchie volte incominciano ad assumere grasso appare assai probabile, che finiscano a trasformarsi in corpi granulosi. Oltre a ciò non di rado le stesse cellule endoteliali delle guaine linfatiche, anche senza entrare in cariocinesi, si tumefanno, divengono globose, includono grasso e si avviano così ad assumere l'aspetto dei corpi granulo-grassosi (Fig. II, III *C.*).

Finora non vi sono vasi di neoformazione.

Rammollimento di 5 giorni. — Un cane solo, che viene ammazzato. Sei centri di rammollimento, di cui uno corticale, rossastro, largo 7 mm.; gli altri sottocorticali (*), bianchi, larghi all'incirca 5 mm.

Per la struttura generale, se il rammollimento è nella corteccia presenta nel mezzo molti corpi granulo-grassosi, che oramai hanno tutti i caratteri di quelli dell'uomo, seminati in un tessuto rarefatto, granuloso, amorfo, attraversato da pochi vasi vuoti coi nuclei delle pareti quasi sempre frammentati. Se il rammollimento è nella sostanza bianca i corpi granulo-grassosi sono contenuti in un residuo di trama molto più rara, che a tre giorni, ma della stessa natura, formata

(*) I rammollimenti sottocorticali in questo cane e in quelli morti a tre giorni avevano perfettamente l'aspetto di quelli, che descrissi in altro mio lavoro in un caso di corea del Sydenham « Contributo all'anatomia patologica della corea del Sydenham » (*Riforma medica*, n. 261-62-63, 1893) La corteccia cerebrale sopra di loro rimaneva integra, fatto questo che sta a provare la notevole indipendenza del circolo sottocorticale da quello proprio della corteccia.

da avanzi del tessuto preesistente e in qualche punto sostituita da sostanza granulosa.

Alla periferia del rammollimento, sovratutto in quello corticale, vi è una rete piuttosto fitta di vasi, come indizio di iniziata organizzazione.

Ho detto, che nel *territorio rammollito* vi sono in grande abbondanza i corpi granulo-grassosi, che ormai hanno tutte le apparenze di quelli dell'uomo (Fig. VII). Di essi i più grossi misurano 26 μ, la maggioranza misura 16-17 μ, col nucleo sempre di circa 8 μ. Sono globosi, il loro protoplasma alla periferia appare addensato, come a costituire una sottile cuticola (esoplasma); all'interno di essa nei preparati, che non hanno subìto l'acido osmico, è pieno di vacuoli di varie dimensioni, lasciati dalle gocciolinee granulazioni di grasso e di mielina, che furono portate via dall'alcool e dall'etere, mentre contiene ancora i detriti albuminoidi degli elementi disfatti ed inclusi. Ancora nel protoplasma si intravede un sistema di fili e di sottili tramezze, che appaiono congiunti colla membrana nucleare (mitoma). Il nucleo nel maggior numero dei casi è unico, eccentrico, globoso o un po' allungato, ovale o reniforme, e presenta nel suo interno una trama rara di fili cromatici ed uno o due nucleoli. Alcune cellule hanno due nuclei, altre ben più rare ne hanno tre. Come indizi della provenienza della maggior parte di loro dai leucociti vi è la loro disposizione a manicotto attorno ai vasi e nelle guaine linfatiche, specialmente alla periferia del rammollimento, le forme di passaggio nel volume e nell'aspetto dai leucociti ai corpi granulosi e le dimensioni dei nuclei, che non mutano sensibilmente, mentre la cellula ingrossa.

Come ho già detto, parlando dei rammollimenti di tre giorni, coll'invecchiare del rammollimento i leucociti polinucleati diminuiscono ed ora a cinque giorni nel mezzo del rammollimento sono assai rari, mentre esistono ancora in numero discreto alla periferia, attorno ai vasi. Ho già detto, che questa loro scomparsa deve dipendere in buona parte da distruzione e di ciò vi sono anche qui i segni evidenti e nel resto dal

loro rientramento in circolo. Qualcuno può essersi trasformato in corpo granuloso, ma non molti però, perchè qui i corpi granulo-grassosi polinucleati sono scarsi. A quest'ora *sono i leucociti mononucleati quelli, che dànno la maggior parte dei corpi granulosi.*

Un altro fatto, che nel rammollimento di tre giorni era appena all'inizio, qui è più avanzato. In alcune cellule granulose, quasi sempre piccole o al più medie, sempre però molto rare, il nucleo presentasi in cariocinesi. Vi sono tutte le fasi della divisione nucleare fino al dispirema compatto; in qualche cellula ho veduto anche l'inizio della divisione del protoplasma, non la vidi però completa fino a cellule figlie almeno in modo da non lasciar dubbi. Devo notare, che nelle cellule binucleate, mentre in genere l'aspetto dei due nuclei è eguale, qualche volta però l'uno è in riposo e l'altro è più ricco di cromatina o anche si trova nettamente in cariocinesi.

Le cellule nervose e i cilindrassi presentano le alterazioni, che ho descritto nei rammollimenti precedenti, ma qui più avanzate verso la distruzione. Così *nel campo del rammollimento* le cellule nervose sono scomparse e i cilindrassi varicosi sono rappresentati da frammenti globosi o a spigoli arrotondati. Nella *zona di confine* le cellule nervose presentano la degenerazione ialina con raggrinzamento, ma appaiono diradate per la distruzione di parecchie di esse.

Le cellule della nevroglia nel *campo del rammollimento* sono scomparse. Nella *zona di confine* invece alcune assai rare e non più frequenti, che a tre giorni, hanno il nucleo in cariocinesi, nelle prime fasi, fino alla stella madre.

Come già dissi i vasi nel mezzo del rammollimento sono vuoti ed hanno i nuclei in degenerazione; di più non sono visibili, se non quelli di un certo calibro; portandosi invece alla periferia, specialmente nel primo tratto della zona di confine, divengono frequenti ed ivi, specialmente nel rammollimento corticale, costituiscono una rete abbastanza fitta. Nelle loro pareti, nelle stesse proporzioni e colle stesse regole, che nei rammollimenti di tre giorni, sóno assai frequenti le forme

di cariocinesi, fino alla completa divisione cellulare. Qui appare ancora più evidente, che a tre giorni, la trasformazione in corpi granulo-grassosi, mediante la divisione per cariocinesi delle cellule vasali, che prospettano le guaine linfatiche (Fig. I-II-III).

Anche negli elementi della pia, che ricopre i rammollimenti corticali vi sono alcune cariocinesi, ma nel complesso piuttosto rare.

Rammollimento di 9 giorni. — Un cane solo, viene ammazzato. Due centri di rammollimento nell'emisfero sinistro. Di essi, un centro di rammollimento bianco, largo due cm. coglie la corteccia e si estende al centro ovale sottostante; il secondo, un centro di rammollimento fra il bianco e il rosso, del diametro ancora di due cm. è situato nel corpo striato.

Microscopicamente la struttura del rammollimento è eguale a quella del rammollimento umano, che è giunto a completa evoluzione, per cui di essa, in confronto appunto di quella del rammollimento umano, darò la descrizione dopo esposte tutte le esperienze.

I corpi granulo-grassosi, come nei rammollimenti umani, costituiscono quasi per intiero la massa degli elementi, che riempie la rete vasale. Le loro apparenze sono simili a quelli di cinque giorni, sono però alquanto più frequenti le cellule con due o con tre nuclei. Anche le dimensioni del maggior numero si scostano di poco da quelle di cinque giorni, salvochè alcune cellule misurano fino a 30 μ e non sono rare quelle che raggiungono i 26 μ. La grossezza dei nuclei è invariata.

Invece qui, più che nei rammollimenti precedenti, sono abbastanza frequenti i corpi granulosi, che hanno il nucleo in cariocinesi, sono anzi notevolmente più frequenti di ogni altro elemento, compresi quelli delle pareti vasali; di più il movimento nucleare e protoplasmatico va, in modo da non lasciar dubbi, fino alla completa divisione della cellula (Fig. IV-V-VI *A*). *Per questo resta assodato, che nel rammollimento*

ischemico l'aumento dei corpi granulo-grassosi avviene anche per la loro immediata moltiplicazione mediante cariocinesi. A questo proposito devo ricordare, che dalle esperienze esposte fin qui risultava, che i corpi granulosi avevano una doppia origine: *a*) dai leucociti, *b*) dagli elementi vasali. Ora si può domandare: in quale di questi due ordini avviene la moltiplicazione? La risposta è difficile, anzi in buona parte è impossibile, perchè dall'aspetto non si possono distinguere i corpi granulosi di una provenienza da quelli dell'altra; però per alcuni dati, che espongo, credo di poter ritenere, che la moltiplicazione avviene almeno in buona parte in quelli provenienti dai leucociti. Questo, perchè la divisione completa si osserva sempre in elementi piccoli, le cui dimensioni non sono diverse da quelli dei leucociti (Fig. VI *A*) ed anche perchè l'aspetto di tali elementi, all'infuori del nucleo, che è modificato, per le condizioni in cui si trova, è simile complessivamente a quello dei leucociti.

Devo ora far osservare, che le prime fasi della divisione indiretta, come quelle di spirema fino a piastra equatoriale si vedono con grande prevalenza negli elementi, che circondano i vasi e, nella *zona di confine*, che sono ancora contenuti nella guaina linfatica avventiziale e invece le forme avanzate fino alla completa scissione cellulare non si possono vedere, che lontano dai vasi. Ciò mi porta a credere, che nei leucociti il movimento nucleare incominci appena sono usciti dai vasi e che poi proceda, mentre essi o si allontanano da sè dai vasi o ne vengono allontanati dall'interposizione dei nuovi elementi, che sopravvengono.

Noto ancora, che di regola nei corpi in cariocinesi dentro il protoplasma non si contiene grasso o detriti inclusi. Se questo avviene, si tratta sempre di cellule alquanto più grosse delle solite, che hanno il nucleo in cariocinesi, ed in tal caso si può seguire fino a termine la divisione nucleare, ma non la si vede mai seguita dalla divisione protoplasmatica. Ne viene, che *in tali elementi il movimento nucleare finisce colla moltiplicazione dei nuclei e quindi colla trasforma-*

zione degli elementi stessi da mono in polinucleati e non colla moltiplicazione delle cellule. Devo ancora notare, che qualche volte in queste cellule grosse la cariocinesi assume delle forme irregolari, atipiche.

Le cellule nervose nel *campo del rammollimento* sono andate distrutte; solo col metodo di Weigert per la fibrina, che tinge intensamente i nucleoli delle cellule nervose, in via eccezionale, riuscii a riconoscere fra i corpi granulosi qualche rarissimo nucleo, proveniente per le sue apparenze da cellule nervose distrutte. Anche nella *zona di confine* le cellule nervose nella maggioranza sono scomparse e le poche rimanenti sono profondamente alterate a causa dei soliti processi degenerativi sopra descritti.

Noto, che in questa zona di confine in alcune delle grandi cellule piramidali si riesce ancora a vedere e a riconoscere il prolungamento nervoso, che non pare alterato, mentre i prolungamenti protoplasmatici sono totalmente distrutti e il corpo cellulare è profondamente alterato. Ciò conferma quanto Monti ha annunciato in proposito e aggiungo, non per un'insostenibile ed oziosa pretesa di priorità, ma per la sincerità immediata della mia conferma, che di questo particolare aveva fatto ripetutamente menzione nelle mie note del 1892-93, quando appunto eseguiva queste ricerche e prima della pubblicazione di Monti.

Anche i frammenti dei cilindrassi in degenerazione varicosa ialina nel *campo del rammollimento* sono quasi completamente scomparsi e sono assai rari anche nella *zona di confine*.

Le cellule di nevroglia non si vedono, che nella *zona di confine* ed ivi presentano ancora qualche rara volta il nucleo in cariocinesi (da una a tre cellule per taglio) sempre ancora nel periodo della profasi, mai più oltre. È però assai probabile, che anche nella nevroglia il processo di divisione indiretta vada più oltre fino alla scissione completa, ma non posso affermarlo in modo indubbio. Lo ritengo, perchè nella zona di confine, specialmente a ridosso del rammollimento, tutte

le cellule di nevroglia presentano una visibile diminuzione del numero dei prolungamenti e ciò è evidente in modo speciale negli elementi in cariocinesi e tanto più quanto è più avanzata la cariocinesi stessa. Dubito quindi, che nelle cellule di nevroglia, che si trovano nei periodi di metafasi e di anafasi, i prolungamenti debbano essere scomparsi del tutto e di conseguenza le cellule di nevroglia per la mancanza di caratteri non sieno più riconoscibili. Anche dalle ricerche di Monti risulta come nella nevroglia i prolungamenti si alterino e tendano a scomparire. Insisto su questo fatto anche sotto un altro aspetto e si è, che per tal perdita e per essere nella zona di confine le cellule di nevroglia quasi sempre cariche di granulazioni e goccioline di grasso ed anche, perchè le stesse hanno ivi il corpo un po' rigonfiato, *potrebbero alcune volte più o meno fedelmente assumere l'aspetto di un corpo granulo-grassoso*. Questo però non potrà avvenire, che in proporzioni assai limitate e solamente nella zona di confine, giacchè, ripeto, nel mezzo del rammollimento la nevroglia si distrugge.

Nelle pareti vasali le forme di cariocinesi sono molto rare, assai più che nel rammollimento di cinque giorni, tanto che qui il processo di moltiplicazione nei vasi si può ritenere quasi finito. Il numero dei vasi nel mezzo del rammollimento è assai limitato, per cui parecchi di quelli del tessuto preesistente dovrebbero essere scomparsi. Invece alla periferia, almeno in certi tratti, la rete è abbastanza ricca e vi è una sensibile neoformazione vasale. Ricordo però un fatto, che potrebbe far credere ad una neoformazione vasale, anche quando questa non esistesse e si è la tumefazione degli elementi delle pareti vasali, la quale rende in modo insolito visibile ed evidente tutta la rete. Dico questo, perchè se si guarda ad un tratto della corteccia perfettamente normale, nel quale i capillari sieno ripieni di sangue e per tal fatto sieno resi tutti visibili, si resta sorpresi della ricchezza della rete capillare, ricchezza, che anche nei punti più vascolarizzati del rammollimento può essere difficilmente superata. In qualche punto

però vi è di sicuro neoformazione vasale, la quale io non ho veduto avvenire, che in un modo solo, quello che espongo. Se si seguono con diligenza le pareti di vasi capillari, talora in un punto si vede una cellula, che o col suo corpo fa parte della parete stessa o vi è congiunta con una grossa espansione, cellula, che nello stesso tempo manda un prolungamento conico in direzione opposta verso il rammollimento. In altro punto il prolungamento conico di una cellula consimile si è fissato su di un altro capillare e la cellula fa quindi da ponte fra due capillari vicini. Non è raro, che in questo momento una delle inserzioni della cellula mostri di canalizzarsi. Da questo si passa ad un altro stadio più avanzato, nel quale due capillari sono congiunti da un vasellino sottile, che non potrebbe lasciar passare a pieno diametro i globuli rossi, vasellino, che ha un nucleo nel suo decorso. Da questo si finisce ad un capillare di calibro normale.

In qualche punto mi è parso che la neoformazione dei vasi potesse avvenire a mezzo di una catena di cellule congiunte fra loro, però di questo non ho avuto la prova più completa.

Ancora alcune rare cariocinesi negli elementi della pia sovrastante al rammollimento.

Rammollimento di 17 giorni. — Un cane solo. Viene ammazzato e nel mezzo dell'emisfero sinistro si trova un centro di rammollimento giallo, a forma conica, comprendente la corteccia e il centro ovale, colla base un po' depressa, del diametro di circa tre centimetri, verso la meninge e l'apice vicino alla cavità del ventricolo laterale.

All'esame microscopico la struttura non si allontana, almeno fondamentalmente, da quella del rammollimento di nove giorni (Fig. VII).

Qui nei corpi granulo-grassosi sono ormai rarissime le forme di cariomitosi, per cui esse evidentemente stanno per finire; del resto, come a nove giorni, si vedono più di frequente nei corpi più piccoli e si possono seguire tutte le fasi fino alla completa divisione cellulare.

Sono frequenti i corpi granulosi di grandi dimensioni (fra μ 40 e μ 45 (Fig. VII) e in qualche punto sono soli. Essi sono quasi sempre polinucleati (2-5 nuclei). Del resto anche fra i corpi granulosi di mediocre grandezza (fra μ 20 e μ 25) i bi e i polinucleati sono frequenti. Le misure dei nuclei non sono mutate. Quando esistono più nuclei, essi sono più spesso avvicinati, talora a coppie, talora in gruppo; quasi sempre sono spostati alla periferia, solo di rado sono raccolti al centro della cellula. Ognuno dei nuclei è congiunto colla trama dello spongioplasma. Talora qualche cellula tiene inclusi dei nuclei eterogenei, ma questi si distinguono da quelli propri della cellula stessa, per il loro aspetto e più ancora, perchè sono circondati da uno spazio chiaro.

In una larga estensione tutti i corpi granulosi contengono dal più al meno delle granulazioni amorfe, gialle, dure, date da pigmento sanguigno trasformate, di cui presentano le note reazioni chimiche. Anche molti elementi, che non contengono di tali granulazioni, hanno il protoplasma tinto in giallo per la stessa causa.

Nel *campo del rammollimento* non vi sono più nè cellule nervose, nè avanzi dei cilindrassi, nè cellule di nevroglia.

Nella *zona di confine* per un buon tratto le cellule nervose sono ancora tutte scomparse e gli avanzi di cilindrassi sono assai scarsi e vicini anch'essi a scomparire del tutto. Più fuori, dove si incomincia a trovare le cellule nervose, esse appaiono quasi tutte normali; solamente poche e disseminate sono in preda al solito processo di degenerazione ialina con raggrinzamento. Nella sostanza bianca, sempre verso l'esterno della zona di confine, ma sopra uno spazio più largo, vi è un discreto numero di cilindrassi, anch'essi disseminati, un po' rigonfiati per un grado leggiero dell'ordinaria degenerazione varicoso-ialina.

Nella stessa zona di confine le cellule di nevroglia non presentano più cariocinesi, invece, sovratutto nel tratto in cui il rammollimento invade il centro ovale, le cellule di nevroglia hanno il corpo sensibilmente rigonfio, più che non fosse

palese nei rammollimenti precedenti ed i loro prolungamenti appaiono più robusti, più rigidi e alquanto più diradati. Si deve credere, che tali modificazioni, accentuandosi col tempo, sovratutto la tumefazione del corpo cellulare porterebbero alla formazione di quelle grosse cellule a ragno, come le chiamavano gli anatomo-patologi di alcuni anni fa, che costituiscono di sovente una vera zona distinta sul confine del rammollimento umano antico.

I vasi sanguigni, nel mezzo del rammollimento, sono scarsi; avvicinandosi al tessuto conservato divengono più copiosi, senza che però esista una neoformazione vasale di una certa entità. Nelle pareti vasali le forme di mitosi sono veramente eccezionali.

Struttura del rammollimento cerebrale ischemico a completa evoluzione (a 9 e a 17 giorni).

Nella serie di rammollimenti precedenti a quelli di nove giorni la struttura, come ad ognun d'essi ho accennato, rappresentava principalmente il grado di distruzione, a cui in quel momento era giunto il tessuto preesistente, e benchè fin dal terzo giorno vi fossero assai numerose le forme di cariocinesi, che naturalmente dovevano preparare una nuova organizzazione, nondimeno questa mancava. Solamente a cinque giorni si notava un accenno di nuova organizzazione in ciò che nella zona di confine andava disegnandosi meglio la rete vasale.

Invece a nove e a diecisette giorni, con poche differenze, vi era una organizzazione già stabilita, che io descrivo minutamente, perchè si possa confrontare con quella del rammollimento umano.

Muovendo dal tessuto normale verso il rammollimento si incominciano a vedere disseminati nel tessuto conservato, se si tratta di sostanza bianca, dei cilindrassi in degenerazione varicosa e se si tratta di sostanza grigia delle cellule nervose

in scarso numero, ed a ridosso della zona di confine, in preda a degenerazione ialina con raggrinzamento.

Si entra poi rapidamente nella *zona di confine*, che a forma di stretta cornice cinge tutto attorno il rammollimento. Essa è costituita da cellule di nevroglia, che hanno il corpo un po' tumefatto ed i prolungamenti piuttosto robusti e rari. Fra le cellule di nevroglia sono sparsi alcuni avanzi, specialmente di cilindrassi degenerati, e qualche cellula granulo-grassosa, media o piccola. La zona di confine e un po' anche il tessuto circostante sono attraversati dai vasi, che in tutte le direzioni si recano o si congiungono con quelli del rammollimento. Essi nel complesso sono in numero discreto, in qualche punto sono anche numerosi, mai numerosissimi; presentano le due guaine linfatiche (di Robin e di His) irregolarmente occupate, sovratutto l'interna, da corpi granulosi medi e piccoli, fra cui parecchi completamente dell'aspetto dei leucociti. Le pareti poi dei vasi di un certo calibro sono inspessite per aumento degli elementi fusati, che non di rado costituiscono anche parecchi ordini fuori dal vaso, a varia distanza e paralleli alle pareti di lui.

Se il rammollimento si trova nella corteccia, resta fra lui e la pia uno straterello di tessuto conservato, che talora è completo, quanto è largo il rammollimento, talora è incompleto e non si riduce, che a due linguette opposte, che dagli estremi del tessuto conservato si prolungano sotto la pia. Questo fatto ricorda lo straterello, pure conservato, che resta appena sotto la capsula negli infarti degli altri visceri, ad es. del rene, straterello che deve essere nutrito da un circolo speciale della capsula. Nel rammollimento cerebrale esso per la sua struttura corrisponde alla *zona di confine*, colla differenza, che i corpi delle cellule di nevroglia, che lo costituiscono non appaiono tumefatti.

La pia, che ricopre il rammollimento è notevolmente inspessita, i di lei nuclei sono aumentati e divenuti globosi, è manifestamente infiltrata da elementi linfoidei e presenta delle strie omogenee scolorite, simili a zolle di connettivo in degenerazione ialina.

Dalla zona di confine si entra nel rammollimento con rapidità, quasi con linea netta.

Nel rammollimento vi è una trama fondamentale a larghe maglie costituita dai vasi sanguigni, maglie complete e non molto grandi vicino al tessuto conservato, invece più ampie e spesso incomplete, almeno nei tagli microscopici, lontano da lui. Noto, che i vasi sanguigni, penetrando dalla zona di confine nel rammollimento, perdono quasi tosto la guaina avventiziale (Fig. XII *A*), che si scompone fra gli elementi di sostegno del nuovo tessuto e di conseguenza gli spazi linfatici perivasali vengono a confluire direttamente nel rammollimento, che per tal fatto resta mutato in un ampio spazio linfatico. Talora gli elementi fusati fanno mostra di formare una guaina ad una certa distanza dai grossi vasi, ma si tratta sempre di una guaina incompleta. I vasi poi in genere hanno pareti più sottili di quello, che non porterebbe la loro ampiezza e non di rado vasi di un certo calibro hanno la parete costituita da un solo ordine di cellule, come i capillari.

Ogni maglia vasale alla sua volta viene ad essere suddivisa, in parte in modo completo, ed in parte incompleto, da cellule munite di prolungamenti, cellule di sostegno. Fra esse le più frequenti sono cellule fusate (Fig. IX *A*, Fig. XII *B*). Queste hanno un nucleo elittico, munito di membrana ben distinta, a contenuto chiaro con granulazioni cromatiche, ora poche, chiare e abbastanza raccolte, ora più fine e in questo caso disseminate. Non di rado una granulazione più grossa, eccentrica, rappresenta la parte di nucleolo e a lei fa capo una rara trama filare quasi scolorita. Il protoplasma cellulare è scarso e si raccoglie quasi tutto attorno ai poli del nucleo, nella cui direzione si dipartono i due prolungamenti, che dànno la forma di fuso, prolungamenti rigidi, schiacciati, un po' ondulati, e che allontanandosi divengono mano mano più sottili. Queste cellule fusate, che sono sicuramente di origine mesenchimale o sono parallele ai vasi, sovratutto di un discreto calibro, o si dirigono obliquamente, o anche ad angolo retto da un vaso ad un altro o anche si dispongono in catena

per congiungere ancora due vasi. Quando i loro prolungamenti incontrano un vaso vi si addossano e l'accompagnano; ben di rado mostrano di inserirsi sulla di lui parete. Non di rado vi sono vari ordini di elementi fusati paralleli ai vasi è alquanto lontani l'un ordine dall'altro. In qualche punto specialmente nel mezzo del rammollimento, al posto delle cellule fusate, vi sono dei travicelli senza nuclei della grossezza e forma dei prolungamenti delle cellule fusate stesse, dalle quali anzi devono provenire per un processo di progressiva atrofia del nucleo; processo di cui si possono scoprire i vari stadi. Talune di queste cellule invece che fusate sono piriformi o quadrangolari e allora mandano tre, quattro prolungamenti in direzione divergente.

Vi sono alcune cellule pure munite di prolungamenti, ma la cui forma si scosta da quella delle cellule fusate. Sono cellule appiattite (Fig. X *A*), lamellari, a figura ora quadrangolare, ora triangolare, ora irregolare. Il loro protoplasma è più abbondante di quello delle cellule fusate ed attorno al nucleo è finamente granuloso, mentre alla periferia è come striato. Il nucleo è eccentrico, è pure più grosso, che nelle cellule fusate, è rotondo od ovale, ha una membrana ben distinta con contenuto chiaro, sparso da poche granulazioni di cromatina medie e grosse e con uno o due nucleoli. Queste cellule hanno quasi sempre un rapporto piuttosto stretto colle pareti vasali, talora si appoggiano con un lato intero alla parete di un vaso e non ne sembrano che un'espansione membranosa, le altre volte mandano alle pareti vasali uno o due prolungamenti larghi, appiattiti. Oltre a questi dal contorno della cellula partono quasi sempre degli altri prolungamenti più sottili, filiformi, diretti sullo stesso piano in tutti i sensi. Tali cellule per alcuni caratteri ricordano le cellule della nevroglia, ma poi si scostano da queste per il loro aspetto complessivo. Invece si assomigliano quasi perfettamente alle cellule lamellari, che si osservano negli spazi sottoaracnoidali, inserite sui fasci e sulle tramezze, che suddividono gli spazi stessi per cui devono provenire dalla guaina piale dei vasi,

l'avventizia, ed esse pure sono di natura mesenchimale. Friedmann (12, p. 491) nell'encefalite sperimentale descrive brevemente e alla fig. 2 riproduce in modo schematico delle cellule avventiziali, le quali somigliano a queste mie, quando sono aderenti per un lato intero alla parete vasale.

Di solito questa è la trama dentro cui stanno sospesi i corpi granulosi, i globuli rossi stravasati, ecc., ecc., trama, che come si vede è per intero affidata alla moltiplicazione e trasformazione degli elementi vasali. *Qualche volta però a completare questa trama e in diretta continuazione degli elementi di lei si aggiunge un finissimo reticolo esso pure di natura connettivale*, di cui qui io devo tener parola.

Lo trovai dapprima e colla massima evidenza nel rammollimento di nove giorni, nel centro del corpo striato e a quello appunto si riferisce la descrizione, che ne do qui. Si prestavano in modo speciale le sezioni del pezzo fissato col liquido cromo-acetico, anche perchè da loro erano caduti molti corpi granulosi. Giovandomi però specialmente della dissociazione e dello spennellamento lo potei dimostrare egualmente nei tagli provenienti dai pezzi fissati in sublimato o nel liquido cromo-aceto-osmico di Flemming, invece non lo vidi nei tagli provenienti dal liquido di Müller. Per renderlo visibile occorreva una fortissima colorazione di fondo, perchè nelle solite doppie colorazioni sfuggiva completamente, tanto che io mi accorsi di lui, quando avea già finito tutte le altre ricerche, osservando un preparato di rifiuto, eccessivamente tinto dall'eosina. Io coloriva i tagli in questo modo:

1° Soluzione acquosa satura di acido picrico per 10 minuti;

2° Rapida lavatura in acqua distillata;

3° Soluzione acquosa satura di eosina per 20 minuti;

4° Rapido passaggio in alcool e creosoto eosinati, balsamo.

Aggiungendo all'eosina una eguale quantità di soluzione acquosa satura di nigrosina si avea un differenziamento conveniente per ciò che riguarda gli elementi, ma il reticolo era più pallido.

Esso è formato da fili anastomizzati, finissimi (misurano

all'incirca $^1/_3$ di un micromillimetro), di una grossezza uniforme fra un'anastomosi e l'altra, ma di grossezza diseguale dall'uno all'altro filo; sono rotondi, lucenti, un po' rigidi, con frattura netta, non spennellata. Essi si tingono con estrema difficoltà; come dissi restano completamente pallidi colle doppie colorazioni e lo restano pure cogli altri ordinarî metodi istologici, col carminio ammoniacale, col metodo Weigert per la fibrina, ecc., ecc. Questi fili sono in continuità colle cellule fusate, colle cellule appiattite avventiziali e si inseriscono sulle pareti vasali. Per riguardo alle cellule fusate essi (Fig. IX) o si distaccano di lato ai due grossi prolungamenti o derivano dalla suddivisione terminale dei prolungamenti stessi, suddivisione, che quasi sempre avviene a corimbo, prima in fili di primo ordine e poi di secondo ordine. Per le cellule appiattite (Fig. X) i fili si distaccano da quei prolungamenti membranosi, con cui esse si inseriscono sui vasi o anche si dipartono dal contorno della cellula o a gruppi di due o tre o anche l'uno di seguito all'altro, come il corpo della cellula si sfibrasse. Sulle pareti vasali (Fig. VIII) i fili si inseriscono più spesso ad angolo retto, qualche volta ad angolo un po' inclinato e si inseriscono o direttamente o dopo essersi divisi in due o tre piccoli rami, come una zampa d'uccello. L'inserzione avviene sia sui vasi antichi, sia su quelli di neoformazione.

Come dissi i fili si anastomizzano fra di loro, ma le anastomosi non avvengono che tra i fili più fini. Si hanno così delle maglie delicate di tutte le forme e di tutte le dimensioni e siccome le anastomosi avvengono su tutti i piani si ha appunto l'aspetto di un reticolo finissimo, che cinge spesso con specie di gabbie i corpi granulosi, che talvolta forma dei manicotti un po' distaccati attorno ai vasi, ecc. Tali anastomosi non sono apparenti, ma reali e ciò sia per il loro aspetto, che non lascia dubbi, sia anche perchè non riuscii a distaccare un filo dall'altro nè colle dissociazioni sole, nè colle dissociazioni precedute dalle macerazioni a freddo o in termostato, in soluzioni di vario titolo di acido acetico, di potassa cau-

stica, di acido arsenicico, ecc. Nel punto di anastomosi non vi sono rigonfiamenti nodali; come vera eccezione, però ho veduto una o due volte parecchi fili divergere a raggi da un punto più ingrossato.

Devo notare, che la rete non è sempre più densa, nè più evidente là dove è maggiore il numero dei vasi e quello delle cellule munite di prolungamenti, invece è sempre più sviluppata nell'avvicinarsi al tessuto conservato.

Con un gran numero di tentativi, che però riuscirono vani, cercai di vedere quali rapporti esistevano fra il reticolo e la parte conservata. La dissociazione e lo spennellamento, trattandosi di pezzi induriti, non diedero alcun risultato e nei tagli si vedevano bensì dei prolungamenti del reticolo entrare nella zona di confine del rammollimento, ma in modo così confuso a fasci e a fili seminascosti dai detriti e dagli elementi da non poterne cavare nessun costrutto.

Noto, che appunto a questo intento su di un pezzo indurito in liquido di Müller provai la reazione vera di Golgi, ma nei tagli dentro al campo del rammollimento non si vedevano, che dei precipitati informi e al di fuori e ad una certa distanza da lui vi era un buon numero di cellule di nevroglia impregnate, ma che avevano il solito aspetto e non mostravano di avere dei rapporti speciali colla parte rammollita.

Questo l'aspetto del reticolo nei tagli dal liquido cromoacetico.

In quelli fissati col sublimato i fili hanno un'apparenza finamente polverosa e non sono più lucidi; ciò a causa dei fini granuli albuminoidi loro aderenti. Sia poi nei tagli da pezzi fissati in sublimato, sia in quelli dal liquido cromo-aceto-osmico di Flemming assai spesso i fili sono saldati contro i corpi granulo-grassosi, i quali di conseguenza sono rimasti in posto ed è per questo, che in questi tagli il reticolo non è scoperto, che qua e là e che per renderlo manifesto bisogna ricorrere allo spennellamento.

Nei soli tagli dal liquido del Müller il reticolo non vi era e contemporaneamente negli stessi i prolungamenti delle cel-

lule fusate erano più tozzi e i corpi granulosi e la rete vasale erano meno bene conservate e fra i vari elementi vi era una sostanza granulosa, che mancava nei tagli fissati in altro modo. Per questo ho dovuto convincermi una volta di più, che il liquido del Müller, che per ragioni note ha reso all'isto-patologia del sistema nervoso servigi segnalati coi metodi di Golgi, di Weigert, di Marchi e Algeri, al confronto e sotto certi aspetti, però si palesa più cattivo fissatore e conservatore di molti altri liquidi.

Questo reticolo, come dissi, era assai ben sviluppato nel rammollimento di nove giorni del corpo striato; invece nel rammollimento ancora di nove giorni, ma della corteccia non si vedevano che pochi fili anastomizzati, i quali tuttalpiù potevano costituire un abbozzo. Nel rammollimento di diecisette giorni della corteccia e centro ovale vi era un numero maggiore di fili, per cui ci si accostava un po' più al reticolo di nove giorni del corpo striato, ma si era però ancora molto lontano dall'estensione, che si era là riscontrata.

Per questo nel rammollimento ischemico, per quanto riguarda la trama, lo stroma di sostegno, credo, che si possano distinguere due tipi, l'uno, in cui lo stroma è formato dalla rete vasale e dagli elementi muniti di prolungamenti, ma non vi è il reticolo, l'altro in cui oltre ai vasi e alle cellule con prolungamenti, esiste pure il reticolo. Naturalmente fra l'uno e l'altro di questi due tipi vi devono essere tante forme graduali di passaggio.

Riguardo alla natura di questa rete devo dire, che all'epoca di queste ricerche il Chiar.mo Prof. Pio Foà, a cui sono gratissimo di aver osservato i miei preparati, la ritenne simile a quella del tessuto reticolare, quindi di origine connettivale, mesenchimale, e anch'io, mentre allora era incerto, proseguendo in seguito le indagini, ho dovuto convenire completamente in questo concetto. Con questo devo però notare, che fra il reticolo ed il tessuto adenoideo, come si presenta ad es.

nelle ghiandole linfatiche, esistono alcune differenze non trascurabili. Tali sono la mancanza nel reticolo di rigonfiamenti nodali al sito di anastomosi, l'assenza pure di cellule nodali, nonchè la mancanza di canalicoli linfatici nei fili, almeno per quanto si può rilevare col semplice esame microscopico. Per le cellule nodali si poteva dubitare, che lo fossero quelle cellule appiattite, adventiziali, che ho descritto sopra, ma esse in primo luogo erano molto rare e poi almeno nei preparati (per la loro scarsità e trattandosi di tessuto indurito non mi ha servito lo spennellamento) non sembravano sovrapposte ai fili, ma piuttosto in continuazione.

Ho ricercato questo reticolo nei pezzi patologici umani fissati cogli stessi liquidi, che aveva usato per i rammollimenti sperimentali, ma non l'ho mai trovato.

Sui confini dei tubercoli solitari del cervello e del midollo spinale (ne osservai otto) e sul confine delle gomme (due, indurite queste in liquido di Müller) vi è un tessuto fibrillare che nelle gomme è più stipato e nei tubercoli è più ricco di corpi granulo-grassosi, nel quale però le fibrille si incrociano, ma non si anastomizzano, per cui costituiscono un intreccio, non un reticolo. A maggior ragione non lo trovai sui confini dei tumori.

Nelle cicatrici apoplettiche e sulle pareti delle cisti apoplettiche (ne osservai quattro) vi è un tessuto fibrillare stipato con elementi fusati ed alcune robuste cellule di nevroglia, ma anche ivi non vi è reticolo.

Pei rammollimenti (sei) devo dire, che non ne osservai nessuno, che avesse l'età di quelli sperimentali (il più recente fra quelli osservati aveva 23 giorni ed era avvenuto in un vecchio settantenne) e si fosse manifestato in individuo giovane, robusto e quindi con processi riparativi rigogliosi. Nei rammollimenti gialli, come in quelli sperimentali, si distinguono due strati, il *rammollimento propriamente detto e la zona di confine.* Nel primo strato fra i corpi granulosi vi sono delle fibrille fine, lucenti, fibrille che talora si dispongono a fasci, come Chaslin (15) descrive per la *gliosi corticale degli epi-*

lettici, ma che non sono anastomizzati. Nella zona di confine vi sono con grande prevalenza delle grosse cellule di nevroglia, le cellule a ragno, i cui prolungamenti si intrecciano, ma non si anastomizzano.

Anche negli autori, che nelle varie epoche si occuparono dell'istologia patologica del sistema nervoso dell'uomo, non trovo descritta una rete consimile. Nelle loro descrizioni, dalla più antica alla più recente, ricorre di frequente la parola *reticolo*, ma usata nel significato di intreccio o con un significato vago o relativo alle cognizioni limitate od erronee, che nel frattempo correvano sulla struttura del sistema nervoso normale o alterato. Solamente Lemeche (16) in un caso di glioma disse di aver osservata una rete continua fatta dalle anastomosi dei prolungamenti cellulari, ma come si vede si trattava di un processo patologico ben diverso sotto tutti i rapporti dal rammollimento ischemico.

Invece nel campo dell'istologia patologica sperimentale Friedmann (12, p. 499) ha osservato qualche cosa di simile nel periodo di organizzazione dell'encefalite provocata colla cauterizzazione. Egli dice che in questo periodo « nella so« stanza grigia, sovratutto nella corteccia si forma molte volte « una bella ed ampia rete, nella quale si vedono con evidenza « le anastomosi dei fili fra di loro e colle pareti vasali ». Friedmann vi trovò anche delle cellule nodali, le quali però erano fortemente retratte e non si potevano riconoscere, che in qualche punto e difatti nella fig. 12 in cui è riprodotta tale rete, queste cellule più che a veri elementi somigliano semplici rigonfiamenti nodali. Sotto questo punto d'importanza però affatto secondaria, la rete a cui accenna Friedmann si scosta dalla mia. Noto che anche la figura del detto Autore è cavata da un preparato fissato coll'acido cromico e col fondo colorito dall'eosina.

Si tratta quindi di un reticolo, che non compare, che nel periodo di riparazione che ha i caratteri di una formazione embrionale e che di questa probabilissimamente ha pure la transitorietà. Naturalmente per trovarlo nell'uomo bisognerà

osservare dei rammollimenti e delle encefaliti, che sieno in tale periodo di evoluzione e che si sieno manifestate in individui in cui i processi riparativi potevano essere rigogliosi.

Confrontando la struttura del rammollimento sperimentale con quella del rammollimento umano non si trovano, che differenze di poco conto e di interpretazione non difficile.

Anche nell'uomo, *nel campo del rammollimento*, la rete vasale è identica e i vasi, meno eccezionalmente i più grossi, sono sprovvisti di guaina linfatica. Le pareti vasali in genere sono un po' più spesse, ma ciò si spiega per i vasi neoformati colla maggior vecchiezza del rammollimento e per i vasi preesistenti colla età avanzata dei malati. Le cellule fusate sono pure eguali, soltanto in generale sono un po' più scarse. I corpi granulo-grassosi sotto tutti i rapporti sono identici. Nel rammollimento umano un po' antico (in quello di 23 giorni non vi esistevano), vi sono poi più vicino ai vasi molte fibrille in buona parte fine a cui ho già accennato sopra, isolate o a fasci, non anastomizzate, che potrebbero derivare o dal reticolo descritto o da un maggiore assottigliamento di quei travicelli, che nel rammollimento sperimentale rimpiazzavano qua e là le cellule fusate e che parevano anzi provenire da queste per atrofia del nucleo. Nel campo rammollito di regola non vi sono cellule di nevroglia.

Nella *zona di confine* dei rammollimenti umani antichi (mancavano esse pure nel rammollimento di 23 giorni) vi è quasi sempre una striscia di grosse cellule di nevroglia di cui tenni parola ripetutamente dicendo, che dovevano derivare dall'ipertrofia delle cellule di nevroglia ivi preesistenti od anche neoformate. In questa zona di confine non di rado si vedono alcune cellule nervose, dure, rigide, opache, *per degenerazione calcarea*. Le rimanenti cellule nervose, se il rammollimento non è troppo vecchio e loro non sono andate distrutte, sono pure circondate da uno spazio linfatico dilatato (qualunque sia il fissatore adoperato) e si trovano in

degenerazione ialina, ma a causa della presenza di abbondante pigmento nel corpo della cellula questa è meno evidente di quella, che si osserva nei rammollimenti sperimentali.

Per le cellule nervose devo ancora notare, che specialmente nel rammollimento di 23 giorni, in certi punti, si potevano vedere parecchie di loro frammiste ai corpi granulo-grassosi, ma che però anche con questo si potevano facilissimamente distinguere dai corpi granulosi stessi per la loro forma o aspetto e per la diversità del colorito, che assumevano specialmente col carminio ammoniacale. *Ne viene che anche nell'uomo le cellule nervose non si trasformano punto in corpi granulo-grassosi.*

Per ultimo tra i fatti rilevabili anche macroscopicamente ricordo, che nello stesso rammollimento umano, come nello sperimentale, sotto la pia resta parzialmente conservato talora su larga estensione un sottile straterello di tessuto.

Nel rammollimento cerebrale, dopo i processi, che riguardano la distruzione del tessuto preesistente e l'origine e l'organizzazione del nuovo tessuto di riparazione, il processo più importante è quello del riassorbimento, a proposito del quale devo qui richiamare l'attenzione su alcuni fatti, che lo rischiarano.

Prima di tutto ricordo i rapporti del rammollimento colle vie linfatiche. Come ho già detto le guaine linfatiche perivasali al momento in cui i vasi penetrano nel rammollimento vengono a sboccare direttamente nel rammollimento stesso. Per questo fatto nel nuovo tessuto tutti gli spazi intercellulari, confluendo fra di loro e colle guaine perivasali, vengono a costituire come un unico, grande ed intricato spazio linfatico. In secondo luogo là dove il rammollimento ha distrutto anche lo straterello di tessuto sotto la pia, ivi esso viene a confluire direttamente cogli spazi linfatici sottopiali, nei quali comunemente sboccano le guaine di His. In ultimo, se furono distrutte, ad es., due circonvoluzioni vicine, di frequente si

vede il rammollimento a livello della scissura comunicare direttamente collo spazio sottoaracnoideale al punto, che dal rammollimento di una circonvoluzione si passa direttamente a quello dell'altra, senza incontrare la depressione della scissura, anzi i grossi vasi, che ordinariamente si vedono in questa, si riconoscono sempre, ma nel mezzo del rammollimento, circondati dai corpi granulo-grassosi; in una parola il rammollimento smagliando la pia, che si ripiegava nella scissura ha invaso direttamente lo spazio sottoaracnoideale. Di questo fatto ebbi preparati che non lasciano dubbi, dal rammollimento sperimentale di 17 giorni. Tutto questo apre davanti al rammollimento, nel sistema linfatico, delle vie di scarico ampie e facili e da ciò si capisce agevolmente, come nei rammollimenti umani si trovi di sovente il liquido cefalo-rachidiano torbido per elementi di distruzione, anche alquanto lontano dal sito direttamente colpito.

Ora venendo agli elementi, che passano per queste vie di scarico, se si osservano ad es. le guaine linfatiche perivasali si vedono in esse dei corpi granulo-grassosi carichi di grasso e di detriti, ma assieme a loro vi si vedono ancora in buon numero delle granulazioni libere, adipose ed albuminoidee, granulazioni, che devono venir sospinte avanti dalla circolazione stessa della linfa.

Questi i fatti per così dire anatomici, ma accanto ad essi, nel processo di riassorbimento, deve essere riservata una parte capitale alle trasformazioni chimiche, da cui si ha la disgregazione degli elementi ed anche il loro scioglimento. Fra esse però io non posso accennare, che a quelle che davano delle alterazioni morfologiche rilevabili coll'esame microscopico, fra cui la più banale è la trasformazione della mielina e degli albuminoidi in grasso. Su ciò ricordo, che la prima comparsa delle goccioline di grasso la vidi nel rammollimento di 26 ore. Un altro fatto si è questo, che nei focolai un po' estesi (specialmente in quelli di nove giorni) nelle parti più profonde, centrali, si vedeva solamente grasso, mentre accostandosi alla periferia ricomparivano in buon numero le goccioline di

mielina, per cui parrebbe che la trasformazione della mielina in grasso decorresse più sollecita nelle parti più profonde.

Fra le modificazioni chimiche che davano più specialmente lo scioglimento degli elementi, ricordo i processi degenerativi delle cellule nervose e dei cilindrassi, sovratutto la loro degenerazione ialina. Era appunto a causa di essa, che questi elementi si impicciolivano a mano a mano senza disgregarsi e così scomparivano.

Riassumendo ora brevemente da queste mie ricerche l'evoluzione del rammollimento cerebrale ischemico, ecco come essa decorre.

Appena chiuso il vaso arterioso avvengono i disturbi di circolo e si ha il *periodo circolatorio.* A proposito di questo resta confermato quanto era già noto da tempo, che nell'infarto cerebrale il reflusso nelle vene è scarso o quasi mancante, da cui la rarità dell'infarto emorragico. Difatti i rammollimenti, che io produssi erano quasi sempre bianchi o quasi bianchi. Si sa che Cohnheim spiega questa difficoltà del reflusso venoso nell'infarto cerebrale con una rapida coagulazione del sangue nelle vene.

Dopo questo periodo circolatorio, che da solo non occupa, che le prime ore; nel territorio ischemico fino al 3° giorno avvengono quasi esclusivamente due fatti, *le alterazioni degenerative e distruttive degli elementi preesistenti del tessuto e la fuoriuscita dei leucociti.* Pel primo di questi due fatti mi pare, che si possa chiamare questo spazio di tempo, *periodo distruttivo,* avvertendo però che la distruzione non si compie in esso solo, ma continua anche in seguito. Come dissi la distruzione delle cellule nervose avviene nel *campo del rammollimento* a mezzo di disfacimento granuloso o anche di degenerazione granulo-grassosa, invece nella *zona di confine* di regola per mezzo del raggrinzamento ialino con atrofia. Rara la vacualizzazione delle cellule nervose. Solo alcune cellule gangliari più vicine alla parte sana presentano un

idrope cellulare, che potrebbe anche passare a guarigione. I cilindrassi nelle parti centrali del rammollimento si disgregano pure per disfacimento granuloso, nel resto e nella zona di confine scompaiono per degenerazione varicoso-ialina. Le cellule di nevroglia non vanno distrutte in modo sicuro, che nel campo del rammollimento ed ivi specialmente per degenerazione granulo-grassosa con *cariorexis* e con cromatolisi.

Per ordine di tempo coi metodi da me impiegati i processi degenerativi compaiono prima nelle cellule nervose nelle quali a 26 ore sono evidentissimi e poi nei cilindrassi e cellule di nevroglia; il massimo d'intensità lo raggiungono al 3° giorno ed alla fine del 5° la distruzione è avanzatissima e si completa poi in seguito.

La fuoriuscita dei leucociti dai vasi incomincia fin dal principio del processo, procede con rapidità e fino al 3° giorno i corpi rotondi carichi di grasso e di detriti albuminoidi sono formati solamente dai leucociti emigrati, in parte mono e in parte polinucleati.

Fra il 2° e il 3° giorno cominciano a comparire delle forme di mitosi negli elementi delle pareti vasali, nella nevroglia della zona di confine e qualcheduna anche nei corpi granulosi. Si entra quindi in un periodo caratterizzato da fatti neoformativi, *periodo della proliferazione*, che finisce coll'organizzazione del tessuto di riparazione. Le cariocinesi nelle pareti vasali al 3° e al 5° giorno sono assai frequenti, anzi lo sono più che in ogni altro elemento; fra le varie cellule delle pareti vasali sono più numerose in quelle endoteliali, che limitano le guaine linfatiche. Verso il 9° giorno la moltiplicazione degli elementi vasali è quasi finita. Da essa ne viene la neoformazione dei vasi, quella delle cellule fusate e delle cellule appiattite, come pure in buona parte quella dei corpi granulo-grassosi.

Le cariocinesi nei corpi granulo-grassosi si vedono già al 3° giorno e al 5°, ma sembrano più frequenti al 9° giorno, quando sono quasi finite le cariocinesi nelle pareti dei vasi e sono vicine a scomparire al 17° giorno. Da esse si ha da

un lato aumento del numero dei corpi granulo-grassosi e dall'altro, quando la divisione nucleare non è seguita da quella del protoplasma, si ha la formazione dei corpi polinucleati.

Nella nevroglia della zona di confine vi sono alcune poche cariocinesi e ciò sia al 3° giorno, che al 5° e al 9°; invece sono scomparse al 17°. Da ciò un limitato aumento delle cellule di nevroglia. Queste cellule stesse poi più lentamente ingrossano e ipertrofizzano.

Dalla moltiplicazione e dalla trasformazione di questi vari elementi ne risulta la struttura del rammollimento maturo, che ho sopra descritto.

In ultimo a chiarire meglio alcuni punti dell'istologia del rammollimento voglio riferire brevemente alcuni confronti eseguiti con focolai di encefalite chimica.

I centri di encefalite li produssi ancora nei cani, seguendo questa tecnica:

1° taglio lineare delle parti molli sul cranio e spostamento di esse, onde perdere il parallelismo;

2° con una trefine piccolo foro nella teca cranica, rispettando la dura madre;

3° infissione nella massa cerebrale attraverso le meningi di un ago di Pravaz ed iniezione di *due* goccie di soluzione di acido cromico al 2 %;

4° sutura delle parti molli.

L'operazione veniva condotta con tutte le cautele antisettiche e di fatti non ebbi mai nè suppurazione esterna, nè ascesso cerebrale. I cani furono quattro e vennero ammazzati uno dopo 3 giorni, uno dopo 5, due dopo 9. Di questi due ultimi, in uno si era iniettata la soluzione di acido cromico, nell'altro invece due goccie di soluzione iodo-iodurata (liquido del Lugol). I pezzi vennero fissati, inclusi, coloriti nello stesso modo di quelli dei rammollimenti.

L'encefalite chimica così prodotta non si verifica mai nel-

l'uomo e quindi la di lei descrizione non ha interesse per l'istologia patologica umana, come descrizione complessiva, ma solo come descrizione di dettaglio, in quanto ci può far conoscere l'evoluzione delle alterazioni degli elementi preesistenti e l'origine degli elementi nuovi e quindi per analogia può aiutarci a conoscere meglio processi analoghi, che avvengono anche nell'uomo. Per questo accenno appena all'esistenza nel mezzo dell'encefalite di un'area di necrosi a vario grado di riassorbimento e alla presenza in tutto il territorio dell'encefalite stessa di numerosissime emorragie, che nei rammollimenti mancavano.

Per primi confrontai i corpi granulo-grassosi. *Essi nell'encefalite per tutte le loro apparenze sono perfettamente identici a quelli del rammollimento*, solamente nell'encefalite, almeno a 9 giorni, sono alquanto più frequenti i corpi granulosi polinucleati. Questo concorda col fatto, che nell'encefalite sono meno rari i corpi granulosi, in cui si vede la divisione indiretta del nucleo e non pare, che la segua quella del protoplasma. Friedmann ha osservato, che nell'encefalite i corpi granulosi si moltiplicano per cariocinesi; io posso confermare ciò, ma devo aggiungere, che questo avviene in proporzioni pressochè eguali a quello del rammollimento. Anche qui fra i corpi in cui succede la divisione completa ve ne sono parecchi, che hanno tutto l'aspetto dei leucociti mononucleati, a cui devo per questo assegnarli.

Virchow e con lui Friedmann (12, p. 497) vorrebbero, che a seconda della grossezza dei granuli di grasso i corpi granulo-grassosi si distinguessero in due classi, l'una di *corpi granulosi attivi*, i quali mostrano tutte le facoltà vitali e nei quali il grasso fu incluso e l'altra di *corpi granulosi degenerativi*, i quali, come lo dice la qualifica, sono in involuzione regressiva. I primi sarebbero più propri dell'encefalite, i secondi del rammollimento. Ora per le mie osservazioni questa separazione in due classi non è esatta, giacchè si tratta sempre degli stessi corpi granulosi, che prima vitali ed attivi, si moltiplicano ed avvolgono goccioline e detriti e

dopo, più o meno tardi, invecchiati, subiscono i fenomeni regressivi, che li conducono alla distruzione. È vero soltanto che vi sono corpi granulosi (fra cui, come dissi pel rammollimento, principalmente molti di quelli derivanti dai leucociti polinucleati) in cui la fase attiva è breve e quasi manca e quindi presentano con rapidità caratteri degenerativi, ma però anche le cellule più vitali, benchè più tardi, finiscono anche esse in una fase regressiva. Del pari non trovai diversità spiccate nel vario numero dei corpi attivi e degenerativi fra l'encefalite e il rammollimento. In quest'ultimo i corpi granulosi sono più facilmente carichi di grasso, ma ciò dipende dall'abbondanza del materiale di distruzione e non perchè essi si trovino più facilmente in fase regressiva.

Riguardo all'origine dei corpi granulo-grassosi anche nell'encefalite essi devono derivare almeno in massima parte dall'emigrazione dei leucociti e dalla moltiplicazione e trasformazione degli elementi delle guaine vasali, delle quali ultime se ne vedono esempi assai chiari.

Nell'encefalite le cellule di nevroglia presentano cariocinesi molto più di frequente, che nel rammollimento; di più già a tre giorni hanno il corpo rigonfiato ed i prolungamenti più rari e per il loro aspetto potrebbero confondersi più probabilmente o anche mutarsi in corpi granulosi.

Friedmann (12, p. 495) dice, che nell'encefalite le cellule fusate, che egli descrive e disegna e che sono identiche a quelle, di cui io feci parola nel rammollimento, derivano in gran parte dalle cellule di nevroglia. Io non posso convenire in questo, perchè non vidi forme di passaggio dalle une alle altre e perchè le cellule fusate hanno tutto l'aspetto delle cellule fusate, che entrano alla costituzione dei vasi, per cui anche nell'encefalite esse, senza alcun dubbio, devono provenire dai vasi ed essere quindi di natura mesenchimale. Delle cellule di nevroglia a forma di fuso si possono vedere sui confini dei tumori cerebrali, sovratutto se fissati col liquido osmio-bicromico di Golgi e coloriti col carminio ammoniacale, ma esse ai due estremi conservano due ciuffetti di pro-

lungamenti e accanto a loro vi sono forme di passaggio alle cellule normali.

Per quanto riguarda le cellule nervose noterò solamente, che sui lati dell'encefalite non sono rare quelle apparenze di cariocinesi, che descritte prima da Mondino (17) e confermate da Coen e da Friedmann, sono ora ritenute, dopo le ricerche di Sanarelli (18), di natura degenerativa. Queste apparenze non le osservai, che eccezionalmente nel rammollimento.

Le principali conclusioni pel rammollimento ischemico sono le seguenti:

1° i corpi granulo-grassosi derivano:

a) dai leucociti emigrati sovratutto mononucleati;

b) dalla moltiplicazione e trasformazione degli elementi endoteliali, che delimitano le guaine linfatiche perivasali;

c) dalla divisione per cariocinesi nello stesso focolaio rammollito dei corpi granulosi già formati, derivanti dalle due origini *a* e *b*:

2° le cellule nervose e i cilindrassi, sia nel mezzo del rammollimento, che nella zona di confine vanno a distruzione e non si mutano mai in corpi granulosi;

3° le cellule di nevroglia nel campo del rammollimento vanno pure a distruzione e non si mutano in corpi granulosi; nella zona di confine si moltiplicano moderatamente e si ipertrofizzano;

4° lo stroma di sostegno del rammollimento maturo è dovuto per intiero alla moltiplicazione degli elementi delle pareti vasali;

5° a costituire questo stroma in date circostanze entra un fino reticolo continuo esso pure di natura mesenchimale.

Parma, 4 ottobre 1896.

NOTA BIBLIOGRAFICA

1. — Prévost et Cotard, « Études physiologiques et pathologiques sur le rammollissement cérébral », Paris, 1866.
2. — Saveliew, « Gehirnembolie » (*Virchow's Archiv*, Band 135, Heft 1, p. 112).
3. — Monti, « Sur l'anatomie pathologique des éléments nerveux dans les processus provenant d'embolisme cérébral » (*Arch. italiennes de Biologie*, vol. XXIV, p. 20 e seg.).
4. — Huguenin, « Ueber die Körnchenzellen der embolischen Herde des Gehirns » (*Arch. f. Psychiatrie*, 1872).
5. — Rindfleisch, « Traité d'histologie pathologique ». Paris, p. 679 (rammollimento giallo) e p. 686 (degenerazione grigia), 1873.
6. — Stricker, « Lezioni di patologia generale e sperimentale ». Traduzione italiana del Dott. Giuseppe Bassi, p. 567.
7. — Birch-Hirschfeld, « Trattato di anatomia patologica », vol. 2°, p. 315-316, Napoli, 1886.
8. — Raymond, « Anatomie pathologique du système nerveux », Paris, 1886.
9. — Obersteiner, « Anatomie des centres nerveux », p. 203, Paris, 1893.
10. — Ziegler, « Trattato di anatomia patologica ». Parte speciale, p. 344. Seconda edizione italiana. Napoli.
11. — Weichselbaum, « Grundriss der pathologischen Histologie », p. 370, Vienna, 1892.
12. — Friedmann, « Studien zur pathologischen Anatomie der acuten Encephalitis » (*Arch. f. Psychiatrie*, Band XXI, p. 461, 1890).
13. — Kronthal, *Neurologisches Centralblatt*, n. 22, 1890.
14. — Ferrari, « Sull'uso dell'acido lattico per lo studio dei vasi capillari nel cervello » (*Rivista sperimentale di freniatria e di medicina legale*, p. 161, 1891).
15. — Chaslin, « Contribution à l'étude de la sclérose cérébrale » (*Arch. de méd. expérim.*, n. 3, 1891).
16. — Lemecke, « Ueber Gliome in cerebrospinal System und seinen Adnexen » (*Langenbeck Archiv*, Band XXVI, p. 3).
17. — Mondino, « Sulla cariocinesi delle cellule nervose negli animali adulti consecutiva ad irritazione cerebrale » (*Rendiconti dell'Istituto Lombardo*, p. 107-108, 1885).
18. — Sanarelli, « I processi riparativi nel cervello e nel cervelletto » (*Riforma medica*, n. 105, p. 626, 1890).

Spiegazione delle Figure.

NB. — Le figure che copiai dai preparati microscopici valendomi della *camera lucida* di Oberhäuser.

Le figure dalla I all'XI compresa furono eseguite coll'oculare della camera lucida anzidetta e coll'obbiettivo $^1/_{18}$ immersione omogenea Koristka con un ingrandimento di 390 diametri. Distanza dal prisma oculare cm. 10.

La figura XII venne eseguita coll'oculare della camera lucida e coll'obbiettivo VII Hartnack. Distanza dal prisma oculare cm. 22. Ingrandimento di 300 diametri.

Fig. I. — Zona di confine di un rammollimento sottocorticale di 5 giorni. Preparato fissato col liquido di Flemming, colorito con ematossilina ed eosina. Ingrandimento 390 diametri. - *A*, Vaso sanguigno. - *B*, Tessuto nervoso circostante seminato da nuclei di nevroglia. - *C*, Cellula endoteliale prospiciente lo spazio linfatico, rigonfiata e col nucleo allo stato di piastra equatoriale.

Fig. II. — Vaso sanguigno nella zona di confine di un rammollimento corticale di 5 giorni. Preparato fissato col liquido cromo-acetico, colorito coll'ematossilina ed eosina, incluso in balsamo del Canadà. Ingrandimento 390 diametri. - *A*, Vaso sanguigno. - *B*, Cellula endoteliale prospiciente lo spazio linfatico col nucleo in metacinesi. - *C*, Cellula endoteliale rigonfiata, che diviene globosa, come i corpi granulo-grassosi. - *D*, Cellula globosa nella guaina linfatica col nucleo allo stato di aster.

Fig. III. — Vaso sanguigno nella zona di confine di un rammollimento corticale di 5 giorni. Preparato fissato col liquido cromo-acetico, colorito col carminio allume, incluso in balsamo del Canadà. Ingrandimento 390 diametri. - *A*, Vaso sanguigno. - *B*, Cellula endoteliale quasi divisa in due cellule figlie; i nuclei sono allo stadio di gomitolo. - *C*, Cellula endoteliale rigonfiata.

Fig. IV-V-VI. — Nel mezzo del rammollimento corticale di 9 giorni. Preparato fissato col sublimato corrosivo, colorito colla safranina, incluso in balsamo del Canadà. Ingrandimento 390 diametri.

Fig. IV. - *A*, Cellula globosa col nucleo in metacinesi, notevolmente più grossa del leucocita mononucleato *B*, che ha accanto. Di solito nelle cellule così grosse la divisione nucleare non era seguita da quella del protoplasma e serviva solo a produrre dei corpi polinucleati. - *C*, Corpi granulosi privati dei granuli di grasso.

Fig. V. - *A*, Due cellule figlie col nucleo allo stato di gomitolo derivate dalla divisione di una cellula rotonda.

Fig. VI. - Cellula rotonda della grossezza di un leucocita col nucleo in metacinesi.

Fig. VII. — Corpi granulo-grassosi nel mezzo del rammollimento corticale di 17 giorni. Preparato fissato col liquido cromo-acetico, colorito coll'acido picrico e poi coll'eosina, come è indicato pel reticolo, poi decolorito notevolmente, incluso in balsamo. Ingrandimento 390 diametri. - Corpi granulo-grassosi col nucleo raggrinzato dal liquido fissatore e visibilmente congiunto coi fili dello spongioplasma. - *B*, Corpo granulo-grassoso, che ha perduto il nucleo ed è in via di distruzione.

Fig. VIII. — **Rammollimento di 9 giorni del corpo striato. Preparato fissato col liquido cromo-acetico, colorito intensamente coll'acido picrico ed eosina, come è indicato pel reticolo. Ingrandimento 390 diametri. - *A*-*A*[1], Vasi sanguigni di neoformazione. - *B*, Corpi granulo grassosi. - *C*, Reticolo colle relative inserzioni sui vasi sanguigni.**

Fig. IX. — Rammollimento di 9 giorni del corpo striato. Preparato fissato col liquido cromo-acetico. colorito con acido picrico e poi nigrosina ed eosina, incluso in balsamo del Canadà. Ingrandimento 390 diametri. - *A*, Cellule fusate. - *B*, Corpi granulo-grassosi. - *C*, Reticolo, il quale è manifestamente formato dai prolungamenti delle cellule fusate.

Fig. X. — Rammollimento di 9 giorni del corpo striato. Preparato fissato col liquido cromo-acetico, colorito coll'acido picrico e poi coll'eosina, incluso in balsamo del Canadà. Ingrandimento 390 diametri - *A*, Cellula appiattita di origine avventiziale, inserita con un grosso prolungamento sulla parete vasale. - *B*, Corpi granulo-grassosi. - *C*, Reticolo, a formare il quale entrano i prolungamenti, che partono dai contorni della cellula appiattita *A*.

Fig. XI. — Zona di confine del rammollimento corticale di 5 giorni. Preparato fissato col liquido di Flemming, colorito coll'ematossilina alluminosa e col carminio ammoniacale, incluso in balsamo del Canadà. Ingrandimento 390 diametri. - *A*, Cellule nervose in degenerazione ialina colorite dal carminio ammoniacale così intensamente, che non si possono più vedere i nuclei. Si vedono le varie fasi fin all'atrofia. - *B*, Cellule nervose normali. - *C*, Nuclei di nevroglia.

Fig. XII. — Struttura nel mezzo del rammollimento corticale di 17 giorni. Preparato fissato col liquido cromo-acetico, colorito coll'acido picrico ed eosina, poi decolorito notevolmente, incluso in balsamo del Canadà. Ingrandimento 300 diametri. - *A*, Vaso sanguigno privo di guaina linfatica. - *B*, Cellule fusate e piriformi. - *C*, Cellule granulo-grassose.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXI. N. 4.

SULLE FINE ALTERAZIONI MORFOLOGICHE

DELLE

CELLULE NERVOSE NEL TETANO SPERIMENTALE

NOTA

DEL

Dott. **Livio VINCENZI**
Professore di Patologia generale nell'Università di Sassari.

L'uso della colorazione nera nell'intento di svelare le fine alterazioni del sistema nervoso centrale, ha dato, come ben dimostrano i lavori di Golgi, Ceni, Colella, Monti, risultati notevolissimi. Lungi dall'avere semplicemente confermato, o, meglio dimostrato le modificazioni delle cellule nervose nei processi patologici i più diversi, tale metodo ha posto in evidenza fatti nuovi, che mentre estendono le nostre conoscenze sulla patologia del tessuto più complesso, dimostrano l'insufficienza delle altre colorazioni fino ad ora adoperate.
Alterazioni di ordine nutritivo, disturbi circolatorî, intossicazioni diverse, traumi, ecc., ecc., conducono a modificazioni delle cellule nervose, che solamente il metodo del Golgi è in grado di svelare nelle più minute particolarità. Tali modificazioni si presentano di prevalenza nei prolungamenti protoplasmatici, e si ripetono con un reperto quasi identico per cause morbose differentissime. L'uniformità delle alterazioni mostra un carattere, per così dire, *generale* nel modo di rispondere delle cellule nervose agli agenti più disparati.

Però cambia la sede, come pure le modificazioni dei prolungamenti mentre talora sono diffuse, spesso si limitano ad uno di essi, o colpiscono quelli che presentano una medesima direzione.

Stabilire dove si iniziino le alterazioni, dove sieno più notevoli e dove meno, quali provincie nervose si conservino normali e quali altre contemporaneamente o successivamente si modifichino, è studio della massima importanza, giacchè non solo può chiarire il modo speciale di agire delle cause morbose sul sistema nervoso centrale, ma rivelare connessioni fra distretti nervosi non ancora ben note, e contribuire a estendere le conoscenze fisiologiche. Questo studio può dirsi appena iniziato, ma i risultati interessanti dei su ricordati Autori incoraggiano gli sperimentatori a valersi della colorazione nera per tracciare una nuova pagina nella patologia del tessuto nervoso.

Ho creduto utile di usare il metodo del Golgi nel tetano sperimentale. Gli animali scelti per tale scopo furono la cavia e il coniglio. Per ucciderli mi servii di filtrati tetanici assai tossici, e le inoculazioni si fecero sotto cute, nel torrente circolatorio, nel cavo addominale. Cercai di ottenere sempre un tetano acuto, in modo cioè che gli animali non morissero più tardi del quinto o sesto giorno. Il cervello e midollo spinale vennero costantemente estratti appena avvenuta la morte. Per indurire i pezzi adoperai il bicromato potassico, poi la soluzione osmio-bicromica, attenendomi al processo rapido della colorazione nera.

Prima di riferire i risultati ottenuti, desidero notare come per questi studî convenga servirsi di animali perfettamente sani, e non adoperati per altre esperienze. Difatti nel corso delle mie ricerche ho potuto persuadermi che, animali i quali avevano subìto inoculazioni di batteri o di prodotti batterici,

e apparentemente si mostravano sani, presentavano in ispecie nella corteccia cerebrale alterazioni notevoli e diffuse. Così in conigli assoggettati a iniezioni di sostanze che provocavano albuminuria transitoria più o meno grave, sebbene non fossero deperiti, trovai nel cervello modificazioni delle cellule nervose marcatissime, a focolai. Infine nelle cavie che perdono il pelo, dimagrando in poche settimane notevolmente, si trovano pure alterazioni della stessa natura di quelle che andrò in seguito descrivendo, e che corrispondono alle modificazioni già messe in evidenza da Golgi, Ceni, ecc., ecc.

Si comprende facilmente che nello studio di un agente morbigeno sul sistema nervoso centrale, interessa di avere a nostra disposizione animali, che non presentino già per altre cause, alterazioni delle cellule nervose. Nelle mie ricerche perciò mi valsi esclusivamente di animali in perfetta salute, e mai sottoposti ad esperienze qualsiasi. Che se vennero poi uccisi di tetano cavie e conigli già usati per altre esperienze, lo studio del loro sistema nervoso mi servì di controllo, non certo di base però per l'affermazione dei fatti che andrò esponendo.

Cercai, come dissi più su, di ottenere sempre un tetano acuto. La ragione di questo modo di procedere sta nel fatto, che mi premeva di impedire le alterazioni che l'inanizione induce negli elementi nervosi (Monti).

Ho la convinzione che in questo genere di ricerche bisogna procedere con molta cautela, e direi quasi diffidenza. Come pure sono persuaso che il reperto isto-patologico di un caso solo o di qualche caso non permetta affatto di stabilire conclusioni generali.

Ho studiato il sistema nervoso di animali uccisi di tetano in un periodo di tempo, che oscillò fra un minimo di 20 ore e un massimo di sei giorni.

Non riferirò i singoli reperti, chè andrei troppo per le lunghe, ma riassumerò i fatti trovati.

Noto che è indispensabile ottenere una reazione finissima, nè si può trascurare alcuna provincia del sistema nervoso, trovandosi le alterazioni delle cellule, per la massima parte, sparse qua e là. Questo studio è quindi tutt'altro che facile, sia per riguardo al metodo di colorazione, sia per la qualità e distribuzione delle alterazioni da mettersi in evidenza.

Premetto che nel cervello e nel midollo spinale degli animali morti di tetano trovansi costantemente emorragie capillari, diffuse, con sede svariatissima. A ridosso dei cordoni posteriori, nel centro delle corna anteriori, in vicinanza del canal centrale se ne rinvengono moltissime, e tanto nei casi di tetano procurato con l'iniezione sottocutanea, come in quelli ottenuti con l'iniezione endovascolare. I capillari si mostrano evidenti nelle loro reti anastomotiche complesse, per la stasi sempre assai notevole.

Nel midollo allungato e nell'istmo del cervello le emorragie sono copiosissime. Di prevalenza risiedono fra le fibre arciformi e nella sostanza grigia adiacente all'acquedotto. Rare invece o mancanti nei nuclei d'origine dei nervi cerebrali. Non si riscontrano di regola emorragie nei gangli cerebrali; queste sono abbastanza scarse in tutta la corteccia. Se ne trovano qua e là nel Corno d'Ammone e nel cervelletto.

La colorazione nera mette in evidenza alterazioni dei prolungamenti protoplasmatici, con le note della così detta *atrofia varicosa.*

Nella corteccia cerebrale, specie nelle circonvoluzioni centrali, riscontransi di quando in quando cellule, che hanno il lungo prolungamento protoplasmatico, che si dirige alla periferia, costituito da gavoccioli rotondi od ovali, talora di dimensioni notevoli, e che impartono al prolungamento stesso un aspetto tale da differenziarlo, anche a piccolo ingrandimento, dai prolungamenti normali. Di regola tale alterazione incoglie piccoli gruppi di cellule del secondo e terzo strato, a ridosso delle quali trovai in qualche caso elementi della glia rigonfi e sformati. Si verifica però altresì nelle cellule dello strato superficiale, ma il numero ne è assai scarso e gli elementi alterati sono isolati.

Nel coniglio i gruppi delle cellule così modificate costituiscono (come pure ha trovato il Ceni nella corteccia di cani in conseguenza a sezioni o emisezioni del midollo) dei coni, la base dei quali è rappresentata dalle cellule del terzo strato e l'apice da quelle del secondo. Vale a dire che l'atrofia varicosa è più diffusa nello strato profondo che nel medio e superficiale.

Non sempre le alterazioni sono a focolai circoscritti, ma si estendono in qualche caso ad un gran numero di cellule distribuite in uno stesso piano. Così ad es. nella corteccia di una cavia morta in 55 ore dietro l'inoculazione sottocutanea di una dose notevole di filtrato tetanico, e dopo fenomeni generali gravissimi, ho trovato delle zone estese delle circonvoluzioni centrali, nelle quali quasi tutte le cellule del secondo e terzo strato erano profondamente alterate. Il prolungamento che mostravasi in atrofia varicosa era costantemente quello che si dirige verso la periferia (lungo prolungamento). Le varicosità o gavoccioli erano in alcuni elementi di proporzioni tali da misurare più della metà della grandezza dei rispettivi corpi cellulari.

Una descrizione particolareggiata delle modificazioni o deformazioni riscontrate non la ritengo necessaria: difatti dovrei ripetere quanto già il Golgi, il Monti e specialmente il Ceni hanno diffusamente e minutamente descritto.

Il processo atrofico comincia di regola all'estremità terminale del lungo prolungamento protoplasmatico diretto verso la periferia. Vi sono cellule che null'altro di anormale presentano, se non che pochi rigonfiamenti circoscritti, ad uguali intervalli. Questo fatto si osserva negli elementi del primo strato e che trovansi in vicinanza all'involucro meningeo. Negli elementi nei quali le deformazioni sono più notevoli e diffuse, le varicosità sotto forma di globetti più o meno grandi dànno ai prolungamenti protoplasmatici l'aspetto di *rosari*. Il corpo cellulare poi non di rado si presenta globoso, rigonfio, sformato.

Dissi come l'atrofia varicosa si riscontri costantemente nel

lungo prolungamento rivolto alla periferia; ora aggiungo che nelle cellule (Martinotti) che dirigono il cilindrasse in alto, verso cioè lo strato zonale, e che spesso hanno una lunga e grossa diramazione protoplasmatica rivolta in basso, trovai che i prolungamenti colpiti dall'atrofia erano appunto quelli che si dirigevano in su.

Le alterazioni in questione non mancarono mai, specie nelle circonvoluzioni centrali; però talora le riscontrai numerose e diffuse, tal'altra scarsissime. Dovetti perciò studiare con la reazione nera parecchi cervelli di animali uccisi di tetano acuto per acquistare la convinzione che tali modificazioni, sebbene in numero molto variabile, esistono sempre.

Facendo un confronto fra la corteccia di cavie o conigli morti dietro l'inoculazione sottocutanea ad un arto posteriore, e quella di animali operati con l'inoculazione diretta del veleno tetanico nella vena giugulare, trovai, che le alterazioni erano più notevoli nelle cellule gangliari di questi ultimi.

Non riscontrai differenze fra un emisfero e l'altro, quando il tetano procurato per iniezione ad un arto, si mantenne unilaterale nelle sue manifestazioni.

Il prolungamento nervoso non mi si mostrò mai alterato. Seguendolo dalla sua origine fino gli strati profondi della sostanza midollare, nè sul ramo principale, nè nei fili collaterali finissimi, fece scorgere o deformazioni o interruzioni o alcun che, che desse motivo a ritenerlo anormale.

Senza alterazioni trovai gli elementi nervosi dei gangli cerebrali, come quelli del cervelletto. Nel Corno d'Ammone solo eccezionalmente vidi l'atrofia varicosa nei prolungamenti delle grandi cellule piramidali e propriamente in quelli finissimi che si dirigono verso l'alveus. Le varicosità erano minutissime e davano alle diramazioni protoplasmatiche l'aspetto di streptococchi in linea retta.

Se nelle provincie nervose finora ricordate non riesce malagevole ottenere la reazione del Golgi e riconoscere se le cellule offrono anche solo un principio dell'atrofia varicosa, le difficoltà aumentano di molto nello studio della fina anatomia dell'istmo del cervello e del midollo allungato. In queste parti dove le cellule sono numerosissime, queste ricoprono per così dire completamente le sezioni, assumendo le forme più irregolari; dove l'intreccio delle fibre nervose, dei prolungamenti protoplasmatici, del tessuto interstiziale è così fitto, il rivelare le deformazioni o irregolarità che possono trovarsi nelle ramificazioni più esili e più lontane dai corpi cellulari è opera tutt'altro che facile.

Uno studio accurato di queste provincie negli animali morti di tetano acuto mi ha dimostrato che in esse costantemente e in modo assai più diffuso che nella corteccia cerebrale vi sono notevoli alterazioni.

Difatti nella sostanza grigia attorno l'acquedotto del Silvio riscontrai gruppi di cellule fusate, di medio calibro, in evidente atrofia varicosa. Le ramificazioni protoplasmatiche alterate erano dirette costantemente verso il centro. I rigonfiamenti erano piccoli, numerosi, dando l'aspetto di rosarî. Al di là dello strato delle fibre circolari (*bogenfasern*) trovai pure elementi con le alterazioni in questione; solo che i prolungamenti con gavoccioli o nodosità si dirigevano in senso opposto a quelli degli elementi della sostanza grigia su ricordati, attorno l'acquedotto. Difatti erano rivolti all'infuori verso cioè la periferia. Le cellule alterate erano di media grandezza; in quelle di diametri notevoli solo eccezionalmente riuscii a vedere qualche prolungamento con grosse varicosità. Normali mi si mostrarono gli elementi del nucleo d'origine dell'oculomotore comune, e del nucleo rosso. Nelle eminenze anteriori vidi qualche cellula isolata con gavoccioli rari, equidistanti, come nelle cellule piramidali del primo strato della corteccia cerebrale.

Fra le fibre arciformi trovai elementi con alterazioni spiccatissime. Non solo cellule di medio calibro, ma altresì cellule

grandi mi si presentarono con prolungamenti protoplasmatici deformati, e coi corpi cellulari stranamente foggiati. Nella cavia di preferenza, e là ove erano numerose ed estese le emorragie capillari, gli elementi nervosi avevano le ramificazioni con nodosità multiple e cospicue. Talora i prolungamenti protoplasmatici erano ridotti ad ammassi irregolari, innestati o accollati gli uni sugli altri in modo bizzarro. L'alterazione spesso mi si mostrò diffusa a tutte le ramificazioni; talora invece solo nei prolungamenti diretti all'esterno.

Nelle cellule dei nuclei d'origine dei nervi cerebrali (VI-VII-VIII-X-XII), in quelle dell'oliva protuberenziale, e della bulbare, del nucleo arciforme non trovai nulla di anormale.

I prolungamenti nervosi anche nelle cellule più alterate non mostrarono modificazione di sorta.

Le ricerche sulla fina anatomia del midollo spinale dettero scarsi risultati. Trovai sparse qua e là cellule delle corna anteriori con uno, o al più, due dei prolungamenti protoplasmatici in *atrofia varicosa.* Solo a distanza notevole dalla loro origine del corpo cellulare presentavano nodosità o bozze grossolane, talora di forma rotonda, tal'altra a pera o irregolari. Le ramificazioni alterate si dirigevano costantemente verso il mezzo della sostanza grigia del corno, o verso il canale centrale.

Non riuscii a scorgere alterazioni negli elementi del corno posteriore.

Se scarse mi si presentarono le cellule coi prolungamenti modificati nel senso delle alterazioni ricordate, debbo però notare, che verificai specie nella sostanza grigia delle colonne anteriori, un rigonfiamento notevolissimo di molti corpi cellulari. Questo fatto trova riscontro nelle osservazioni del Pes, eseguite pure su midolli spinali di animali morti di tetano, ma con altri mezzi di colorazione. La reazione nera mostrò pure, in accordo ai risultati del suddetto Autore, che da cellule rigonfie si staccavano prolungamenti protoplasmatici enormi,

sotto forma di benderelle. Noto, come questi fatti li riscontrai altresì in alcune delle grandi cellule, che trovansi nel ponte di Varolio.

I risultati nello studio del midollo spinale furono identici, sia nei casi di tetano procurato con l'iniezione sottocutanea, che in quelli consecutivi alla introduzione del veleno o nel cavo addominale, o nel circolo sanguigno.

Mi riserbo di continuare nelle ricerche a questo proposito e a tempo debito di riferirne gli ulteriori risultati.

Da quanto in breve esposi, concludo:

1° che in seguito al tetano sperimentale avvengono alterazioni morfologiche nelle cellule del sistema nervoso centrale;

2° che tali alterazioni caratterizzate da modificazioni o deformazioni di uno o più dei prolungamenti protoplasmatici (atrofia varicosa) non sono uniformemente diffuse nelle diverse provincie, ma di prevalenza distribuite a focolaio;

3° che le alterazioni più notevoli si riscontrano nell'istmo del cervello e nel midollo allungato;

4° che in queste ultime non è raro trovare cellule nervose con tutti i prolungamenti protoplasmatici gravemente deformati e col corpo cellulare alterato;

5° che nella distribuzione delle alterazioni sui prolungamenti protoplasmatici vi ha una certa legge o regola. Ricordo ad es. che nelle cellule piramidali della corteccia cerebrale l'atrofia varicosa si trova nel lungo prolungamento che si dirige in alto; in quelle della sostanza grigia attorno l'acquedotto del Silvio, nei prolungamenti che si portano all'indentro; nelle cellule delle colonne anteriori del midollo spinale, nelle ramificazioni che si recano o nel mezzo della sostanza grigia o verso il canale centrale.

17 Novembre 1896.

BIBLIOGRAFIA

1. Golgi, « Sulle alterazioni degli organi centrali nervosi in un caso di corea gesticolatoria associata ad alienazione mentale » (*Rivista clinica*, Bologna, 1874, p. 361).
2. Id., « Ueber die pathologische Histologie des Rabies experimentales » (*Berliner Klin. Wochenschr.*, 2 aprile, n. 14, 1894).
3. Id., « Sull'istologia patologica della rabbia sperimentale » (*Atti dell'XI Congresso internazionale*, vol. II, Sez. Patologia generale e Anat. Patologica, p. 250).
4. Ceni, « Le alterazioni della corteccia cerebrale nelle lesioni del midollo spinale » (*Bollettino della Società Medico-chirurgica di Pavia*, Seduta del 1° giugno 1894, pag. 60).
   Id., Id., (*Rivista di Freniatria*, 1896, vol. XXII, fasc. 1°).
5. Id., « Sulle fine alterazioni del midollo spinale nelle degenerazioni secondarie » (*Riforma medica*, 1894; — *Boll. della Società Med.-Chir. di Pavia*, Luglio 1894).
6. Id., « Sulle fine alterazioni del cervelletto nelle lesioni del midollo spinale ».
7. Id., « Effetti del veleno difterico sugli elementi istologici del sistema nervoso » (*Riforma medica*, n' 29-30-31, 1896).
8. Id., « Sulle fine alterazioni istologiche del midollo spinale nelle degenerazioni secondarie ascendenti e discendenti » (*Archivio per le Scienze med.*, vol. XX, n. 7).
9. Colella, « Sulle fine alterazioni della corteccia cerebrale in alcune malattie mentali » (*Reale Acc. dei Lincei*, 1893).
10. Monti, « Sull'anatomia patologica degli elementi nervosi nei processi di embolismo cerebrale » (*Boll. della Società Med.-Chir. di Pavia*, 1895, n. 2).
11. Id., « Le alterazioni degli elementi nervosi nell'inanizione » (*Rif. medica*, 1895, n. 31-32, vol. III).
12. Klippel e Aznolay, « Des lésions histologiques de la paralysie générale étudiées d'après la méthode de Golgi » (*Arch. de Neurologie*, août, 1894).
13. Pes, « Sulle alterazioni del sistema nervoso nel tetano sperimentale » *Giorn. della R. Accad. di Medicina di Torino*, 1893, vol. XLI, anno LVI, fasc. 6-7.

Spiegazione della Tavola.

Fig. 1. — Cellula piramidale del primo strato della corteccia cerebrale di cavia morta di tetano in 55 ore dietro l'inoculazione di filtrato all'arto posteriore destro (Oc. 3. Obiett. 4). Il lungo prolungamento protoplasmatico presenta tre varicosità, equidistanti, a forma ovale.

Fig. 2. — Gruppo di cellule del secondo e terzo strato della corteccia cerebrale di cavia morta di tetano in 55 ore, id. come sopra. Ingr. id. Circonv. centrale. L'atrofia varicosa è limitata al lungo prolungamento protoplasmatico. È pur disegnato un prolungamento con varicosità enormi, e del quale mancava il rispettivo corpo cellulare.

Fig. 3. — Cellule situate tra le fibre arciformi. Cavia morta in 60 ore. Inoculazione sottocutanea. Ingr. come sopra. I prolungamenti protoplasmatici sono in atrofia varicosa, e stranamente deformati.

Fig. 4. — Gruppo di cellule della corteccia cerebrale di coniglio morto in 30 ore dietro inoculazione di filtrato tetanico nella giugulare. Le varicosità nel lungo prolungamento protoplasmatico sono minute, e dànno l'aspetto di rosari.

A destra di detto gruppo cellula nervosa che invia il cilindrasse in alto, e che presenta alcuni prolungamenti protoplasmatici con piccoli nodi. Le ramificazioni alterate al pari di quelle delle cellule piramidali vicine, si dirigono in alto. (Ingr. come sopra).

Fig. 5. — Cellula delle corna anteriori del midollo spinale di coniglio morto in 25 ore. Inocul. endo-vascolare. Porz. lomb. Due prolungamenti protoplasmatici presentano delle bozze grossolane. Erano diretti verso il canale centrale. (Ingr. come sopra).

Fig. 6. — Cellula del Ponte di Varolio in vicinanza del nucleo del VI, a poca distanza del rafe. Parecchi dei prolungamenti protoplasmatici in atrofia varicosa. Cavia morta in 72 ore. Inocul. sottocutanea. (Ingr. come sopra).

Fig. 7. — Cellula delle corna anteriori del midollo spinale di coniglio morto in 60 ore. Inocul. endovascolare. Porz. cervicale. Un solo prolungamento protoplasmatico era alterato e si dirigeva verso il mezzo della sostanza grigia. (Ingr. come sopra).

Fig. 8. — Cellule delle corna anteriori del midollo spinale di cavia morta in 72 ore. Inocul. sottocutanea. Porzione cervicale. (Ingr. come sopra).

G. Bizzozero, *Direttore Responsabile.*

Torino. — Tipografia Vincenzo Bona.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXI. N. 5.

Laboratorio di Fisiologia di Firenze,
diretto dal Prof. Giulio Fano.

SULLE
FUNZIONI MOTRICI DELLO STOMACO

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

DEL DOTTOR
Virgilio DUCCESCHI
Assistente.

Chi si accinga a fare attraverso la letteratura uno studio sulla mobilità ed eccitabilità dello stomaco e sulla sua innervazione estrinseca, e giudichi di trarre buon frutto dal suo lavoro considerando l'immane carico di memorie e di contributi che l'operosità dei fisiologi di questi ultimi cento anni è andata accumulando sull'argomento, si accorgerebbe ben presto del suo errore. Basteranno gli accenni storici che ho dovuto premettere all'esposizione dei risultati da me ottenuti nello studio di alcune quistioni riguardanti le proprietà eccito-motrici e l'innervazione del ventricolo, per mostrare quante volte su di un fatto isolato si è inalzata una dottrina, quante volte si sono paragonati o posti tra loro a contrasto dei resultati ottenuti esperimentando su animali profondamente diversi tra loro per natura, valendosi di metodi del tutto differenti, non tenendo conto di circostanze modificatrici importantissime quali la narcosi, l'anestesia o l'uso del curaro e senza avere in alcuna considerazione lo stato funzionale dell'organo in esame, che anche ai primi osservatori dovette apparire così tendente alla indipendenza automatica.

E d'altra parte invano si cercherebbero per lo stomaco nozioni anche elementari, ma ben determinate, sui fatti della sua motilità ed eccitabilità, nozioni che in altri organi, come per esempio il cuore, sono stati sorgente di risultanze preziose non solo per la conoscenza delle attività funzionali di essi, ma anche per l'applicazione che se ne è fatta allo studio delle leggi generali della fisiologia. Il concetto del moto peristaltico quietò lo spirito degli osservatori, i quali introducendo un grosso pallone nello stomaco si occuparono preferibilmente dei cambiamenti della pressione nell'interno del viscere e dei movimenti *in toto*. Ma invano si cerca un tracciato che esprima non la risultante di cento svariati movimenti parziali delle pareti, ma il decorso della contrazione nelle singole porzioni di esso. Eppure i concetti funzionali volgarmente in uso, ed anche alcuni dati della semplice ispezione, dovevano far supporre che lo stomaco non fosse una semplice unità motrice. Qualche tentativo fatto molto recentemente per sciogliersi da quel concetto, vedremo come vada soggetto a serie critiche circa al metodo adoperato.

Per ciò che riguarda l'eccitabilità dello stomaco ancora meno si è fatto da Haller e Spallanzani in poi. A questo riguardo mai si è tentata una ricerca metodica sulle condizioni topografiche della eccitabilità nella sua area interna, e così ugualmente a torto rimase trascurato lo studio del determinismo dei varî movimenti del ventricolo durante il periodo digestivo in relazione alle varie fasi di questo. Ammessa dai più l'automaticità dei suoi movimenti, invano si cerca, come esiste per il cuore, una determinazione dell'eccitabilità elettrica nelle diverse fasi della semplice rivoluzione motrice.

E se passiamo poi all'innervazione motrice, ancora più spiccato è il contrasto fra tutto l'insieme dei lavori che trattano dell'argomento, e tra i quali non è sempre facile orizzontarsi, e le nozioni fondate che se ne possono trarre. Non esiste per esempio nemmeno un tracciato di movimenti dello stomaco dopo il taglio dei vaghi e del simpatico; gli ultimi osservatori si sono accontentati della semplice ispezione.

E non proseguo più oltre, chè troppo lungo sarebbe il mostrare le vaste lacune che offre in questa parte la fisiologia odierna.

Indottomi ad intraprendere lo studio di alcune delle molte quistioni relative all'argomento, e di alcuni lati affatto nuovi di esso, io mi accinsi alle ricerche che andrò esponendo proponendomi:

1° *di determinare il tipo del movimento proprio delle diverse sezioni dello stomaco;*

2° *di studiare la distribuzione topografica della eccitabilità sulla sua area interna, in rapporto anche alle varie condizioni funzionali cui esso è soggetto;*

3° *di riprendere, valendomi dello stesso piano di ricerche ora accennate, lo studio della innervazione estrinseca di esso.*

Vedremo in seguito come altre indagini ed altre quistioni si riannodino a queste ed ai risultati ottenuti, e come l'organo che è oggetto del nostro studio possegga una complessità ed una distribuzione di funzioni, quali sino ad oggi forse non si erano sospettate, e che ricordano nel loro insieme un altro viscere cavo, al quale molte volte saremo costretti di ricorrere per trovare esempi di analogie funzionali, il cuore.

Non rifarò la storia completa delle ricerche compiute sulle funzioni motrici dello stomaco; se ne può trovare una esposizione diligente e dettagliata, che giunge però sino al 1882, nella monografia del Poensgen. Ma poichè solo alcune ben determinate quistioni formano l'oggetto del mio studio, all'esposizione dei fatti premetterò le notizie storiche che strettamente vi si riferiscono, necessarie anche alla interpretazione dei fenomeni osservati. Il carattere del tutto particolare e relativamente indipendente tra loro delle mie ricerche, mi ha deciso inoltre a raggruppare in singoli capitoli la storia, i fatti e le considerazioni riferentisi ad ogni argomento (1).

(1) Per obbedire alle esigenze richieste dalla mole del presente lavoro, le notizie storiche che lo accompagnavano furono ridotte a pochissime. La bibliografia più dettagliata sull'argomento, specialmente per ciò che riguarda i lavori comparsi dall'epoca della Memoria del Poensgen in poi, formerà il soggetto di una rivista sintetica di prossima pubblicazione.

All'esposizione del metodo da me seguito, premetto una breve numerazione di quelli usati dagli altri sperimentatori, per non dovervi tornar sopra ogni volta che mi accadrà di citare osservazioni da essi compiute.

METODO.

Il primo mezzo adoperato per lo studio delle attività motrici dello stomaco fu la semplice ispezione (Peyer, Wepfer, Schwartz, Haller, Spallanzani, Magendie, Schiff, Goltz, Ranvier, Contjean) fatta sul viscere in *situ* od estratto dall'organismo, esposto al contatto dell'aria, immerso in un bagno di soluzione fisiologica di cloruro di sodio a 38° (v. Braam-Honckgeest e Sanders) o sospeso in una stufa umida alla temperatura di 36°-38° (Hofmeister e Schütz).

Più recente nelle sue origini è l'impiego, specialmente per lo studio delle funzioni di movimento dello stomaco, della fistola gastrica (Beaumont, Schönborn, Uffelmann, Pfungen, Kraus, Rossbach) e della fistola duodenale fissa o temporanea (Russo-Giliberti, Rossbach, Hirsch, Mering, Consiglio, Moritz).

Un'altra serie di osservatori poi proponendosi di portare le minime lesioni possibili al viscere che era oggetto di studio, registrò i movimenti del ventricolo introducendo in questo per la via dell'esofago una sonda provvista, alla estremità che stava nella cavità gastrica, di un palloncino di gomma elastica gonfiato con aria o ripieno d'acqua, e con l'altra estremità in rapporto con un apparecchio registratore (Ranvier, Morat, Convers, Wertheimer, Doyon, Openkowski, Moritz). Il Marcacci nella rana metteva direttamente l'esofago, riempito insieme allo stomaco d'acqua, con un manometro registratore.

Io non intendo di fare la critica dei metodi ora esposti, ma accennerò solo brevemente quali intendimenti coordinati al mio scopo mi hanno fatto preferire piuttosto l'uno che l'altro. Comincio quindi con lo scartare i metodi fondati sulla sem-

plice ispezione essendomi io proposto di valermi dei vantaggi della registrazione grafica; d'altra parte, dovendo io compiere anche ricerche comparative sulle varie sensibilità, non mi convenivano quei procedimenti rapidi e comodi talora, ma molto lesivi e complicati dalla narcosi o dalla curarizzazione che pure molti osservatori hanno adoperato. Per me erano necessarie delle condizioni sperimentali che mi dessero agio di conservare a lungo in vita l'animale per fare delle serie confrontabili di ricerche, che mi permettessero di localizzare con sufficiente precisione nello stomaco e di operare in esso tutte quelle manipolazioni che richiede uno studio sulle varie forme di eccitabilità. Non si confaceva quindi al mio scopo il procedimento certo meno lesivo di tutti, consistente nell'introdurre dall'esofago una sonda armata di un palloncino elastico; a questo modo è impossibile localizzare. La stessa difficoltà presenta la fistola duodenale.

Conveniva quindi a me la fistola gastrica la quale, compiuta nelle proporzioni minori possibili, comparando i resultati di animali portanti aperture nelle diverse regioni dello stomaco, cominciando le osservazioni solo quando dopo trascorso un tempo abbastanza lungo dall'operazione, dava sufficiente garanzia, e per il ristabilirsi dello stato generale dell'animale operato e per le condizioni locali della fistola, che le complicazioni apportate dalla sua presenza sarebbero ridotte al minimo.

Anche per un altro riguardo a me conveniva questo metodo; lo stomaco vuoto forma nell'individuo normale un'ampia cavità in cui comodamente si adatta un grosso pallone che vi si introduca e in cui si insuffli dell'aria o si inietti dell'acqua; ma, come vedremo in seguito, è illusorio che con quel metodo si possano scrivere i movimenti dello stomaco, anche *in toto;* il contatto tra le pareti gastriche ed il pallone è solo parziale, e per l'elasticità di esso, e per la tendenza che hanno le varie fasi del movimento peristaltico ad elidersi, appena le variazioni totali del tono si possono scrivere, e la grafica ottenuta non indica altro che i cangiamenti di pres-

sione della cavità dovuti o a variazioni di posizione del corpo od ai movimenti respiratorî e cardiaci.

Questo difetto sarebbe stato anche maggiore per me, che, onde tentare una localizzazione motrice e sensitiva, doveva servirmi di piccoli palloni che avessero reso possibile il registrare i movimenti delle varie regioni del ventricolo. Invece la fistola gastrica realizzava una condizione favorevolissima al mio còmpito; diminuendo per essa la tensione positiva che, mantenuta dalla chiusura degli orifici, fa equilibrio alla pressione degli altri organi addominali e tien dilatato lo stomaco, questi ultimi tendono a scacciarne l'aria per l'apertura della fistola, e ne riducono l'ampia cavità ad uno spazio quasi virtuale. Mi potevo convincere di ciò ogni volta che introducevo una semplice sonda, oppure che tentavo di cambiare la posizione del palloncino stretto fra le due pareti omologhe del ventricolo. A questo modo io poteva realizzare in tutto l'ambito della sua cavità quelle condizioni che alcuni osservatori avevano effettuato solo nel piccolo antro pilorico; potevo esser così sicuro che il mio palloncino scriveva non le variazioni della pressione nella cavità del viscere (pressione che grazie all'apertura della fistola si può dire che quasi più non esistesse) ma solo i movimenti che gli erano trasmessi direttamente dalle pareti gastriche.

Ho adoperato per le mie ricerche dei piccoli palloni di *kautschuk* del diametro di 5 cm. a pareti non troppo sottili perchè non compensassero con la eccessiva elasticità, dilatandosi nelle direzioni in cui non erano direttamente compressi, gli impulsi ricevuti. Essi erano collegati all' estremità di sonde uretrali abbastanza flessibili, del diametro di 70-80 mm. in comunicazione, per mezzo di un tubo di gomma a grosse pareti, con un cilindro di vetro della capacità di circa 150 cc. Questo era chiuso ermeticamente con un tappo di *kautschuk* attraverso al quale passavano due tubi di vetro di cui l'uno — quello collegato col tubo di gomma della sonda — arrivava quasi al fondo del cilindro, l'altro — in comunicazione con un tamburo del Marey — sopravanzava appena alla parte in-

feriore del tappo di gomma. Il cilindro veniva riempito di acqua in modo che rimanesse al disopra una camera d'aria di pochi cmc. Così si aveva un apparecchio a pressione pressochè costante e che permetteva di dare al palloncino la tensione voluta a seconda dei casi.

Come soggetto di esperimento ho adoperato grossi cani di circa una ventina di Kg. di peso, giovani e robusti; il cane si adattava bene al mio studio, per l'ampiezza del suo ventricolo che permette di ridurre al minimo le complicanze date da una fistola di 2 $^{1}/_{2}$-3 cm. di larghezza, o almeno concede di andare ad esplorare a buona distanza dal luogo in cui essa è situata e di comparare i resultati ottenuti in animali portatori di apertura in differenti località. Sceglievo cani docili ed intelligenti; essi erano adoperati per le esperienze circa un mese dopo l'operazione, quando il ristabilimento o l'aumentare del peso, trattandosi spesso di animali giunti in laboratorio piuttosto denutriti, le condizioni generali di benessere, e lo stato locale della fistola lo permettevano.

I miei resultati si fondano principalmente sopra i dati ottenuti su quattro cani che operati nel primo bimestre dello scorso anno, furono sacrificati nel luglio per le esigenze delle osservazioni. Gli esperimenti furono diligentemente riscontrati su ciascuno di essi; quando ciò non fu possibile a farsi verrà accennato nel corso della narrazione. I dati si fondano su centinaia di osservazioni compiute nel corso di sei mesi.

L'esperienza si conduceva nel modo seguente: il cane, digiuno almeno da sei ore, veniva posto a giacere di fianco su di un piccolo tavolo situato quasi a contatto con quello che portava gli apparecchi registratori; dopo i primi giorni il cane rimaneva tranquillo anche per più di un'ora in quella posizione e talvolta si addormentava; se esso dava segni di sofferenza o di stanchezza l'esperienza si sospendeva e si lasciava in riposo per qualche giorno. Situato così il cane si apriva la cannula, e si introduceva la sonda armata del palloncino, servendosi talora d'un mandrino metallico apposita-

mente ricurvo, sino alla regione dello stomaco che si voleva esplorare; si metteva quindi in comunicazione la sonda col tubo di vetro più lungo del cilindro, e si aspirava da quello più breve finchè tutta l'aria non fosse stata scacciata dal sistema ricevitore e l'acqua non ne avesse occupato il posto; si congiungeva quindi il tubo di vetro comunicante con la camera d'aria del cilindro col tamburo del Marey, e tutto era pronto per la registrazione. Questa si faceva comunemente su di un cilindro ruotante che compiva circa un giro all'ora; per gli stimoli elettrici si fece uso talora di una velocità maggiore. S'intende che molto spesso ho preso contemporaneamente il tracciato dei movimenti respiratori per sceverare quanto fosse veramente dovuto, nei tracciati gastrici, all'attività motoria delle pareti del ventricolo.

Le eventuali variazioni, a questo procedimento, saranno descritte insieme al loro uso ed ai resultati ottenuti.

I.

Il tipo dei movimenti dello stomaco.

Fino alle ricerche di Hofmeister e Schütz si aveva già una discreta quantità di nozioni sulle attività motrici dello stomaco, dovute in gran parte all'opera di Wepfer, Schwartz, Haller, Spallanzani, Magendie, Beaumont, Schiff, ecc., ma per il maggior numero incomplete, e talvolta contraddittorie ed ipotetiche.

Hofmeister e Schütz fissarono, servendosi del procedimento già accennato, il tipo ed il decorso del movimento peristolico, e determinarono le deviazioni che entro certi limiti possono aversi dal tipo comune. Essi videro che la contrazione dell'antro pilorico si fa in un solo tempo, per l'entrare simultaneo in azione delle fibre longitudinali e trasversali. Gli Autori designarono questi movimenti caratteristici e ritmici dello stomaco come automatici, mostrando la convinzione che anche quando l'organo è *in situ* essi decorrano alla stessa guisa.

Le osservazioni successive di Pfungen, Kraus, Schmidt, Rossbach, Lüderitz, Contjean, estese anche all'uomo, apportarono poche modificazioni e poche aggiunte a quelle dell'Hofmeister e Schütz.

Ultimamente il Moritz studiò nell'uomo le variazioni della pressione intragastrica tentando per primo una differenziazione grafica dei movimenti della regione del fondo e della porzione pilorica; egli attribuisce alla prima dei movimenti in grado appena degno di menzione ed alla seconda delle energiche contrazioni capaci di giungere ad una pressione di più che $^1/_2$ metro d'acqua. Ritorneremo più tardi su questi risultati.

Le ricerche sugli animali degli autori ora citati furono compiute per la maggior parte narcotizzandòli, curarizzandoli, aprendo loro il ventre o sullo stomaco distaccato dall'organismo, in condizioni sperimentali cioè non trascurabili per l'interpretazione dei risultati ottenuti.

Io ho studiato il tipo dei movimenti dello stomaco quando questo era vuoto o quasi di cibo. In queste condizioni è ormai accertato, ed avrò luogo di mostrarlo in seguito anche io, che lo stomaco è o quasi in riposo. In tale stato lo trovava infatti quando introduceva il palloncino, e così rimaneva talvolta. Io poteva provocarne a mio piacimento i moti, e graduare l'intensità di essi, innalzando più o meno il cilindro pieno d'acqua in comunicazione col palloncino, e determinando così in questo un afflusso di liquido, una relativa dilatazione ed un aumento di pressione variabili di grado. Vedremo più tardi come l'eccitazione che provocavo io con tale procedimento è perfettamente comparabile a degli stimoli fisiologici che hanno una parte principalissima nel determinismo dell'attività motrice dello stomaco. Esso del resto ci sarà utile per comparare i resultati ottenuti coi diversi stati di funzionalità contrattile.

Ho considerato, per comodo di studio, e perchè ciò portano a fare anche le risultanze sperimentali, lo stomaco come diviso in tre regioni, una *regione cardiaca* — comprendente

quel cono muscolare di 7-8 cm. di diametro, che ha per suo vertice l'orifizio del *cardias*, — una *regione pilorica* — risultante dell'altro cono che sta tra lo sfintere dell'antro e l'orifizio del piloro, — ed una *regione del corpo dello stomaco*, comprendente il fondo e il rimanente del viscere non occupato dalle prime due parti.

Non mi sono occupato dello studio delle attività motrici degli orifici, perchè esso forma un lato tutto speciale della dinamica dello stomaco.

Con lo stesso ordine di divisione descriverò i risultati ottenuti nelle diverse regioni.

A. REGIONE CARDIACA.

Allo stato di maggior riposo essa mostra (Fig. 1) delle oscillazioni lente ed irregolari della curva di contrazione, poco elevantisi sull'ascissa, interrotte da brevi dentellature che coincidono con i movimenti respiratorî, e della durata di 50″-1′; esse presentano un rapporto incostante, ma però non molto variabile, tra fase ascendente e discendente della curva.

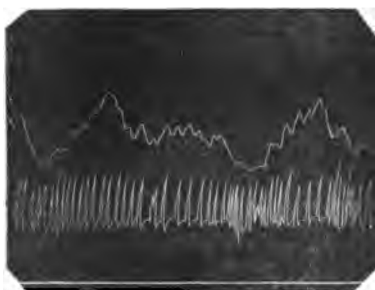


FIG. 1. — Oscillazioni del tono nella regione del Cardias. Il tracciato inferiore rappresenta i moti del respiro. (Riduz. di $^1/_2$).

Queste oscillazioni possono presentare talvolta un altro tipo (Fig. 2), si ha cioè un'onda lenta, primitiva, di contrazione sulla cui ascissa sorgono altrettante oscillazioni di secondo ordine, ben distinte, presentanti esse pure alla lor volta delle interruzioni di terzo ordine che corrispondono ai movimenti respiratorî. Queste contrazioni secondarie sono talora isolate, talora raggruppate e possono anche parzialmente fondersi. L'onda primaria ha la stessa durata di quella prima descritta; esse occupano alla lor volta 15″-20″; la fase ascendente è di poco più lenta della discendente. Un'onda primaria può contenerne un numero assai variabile.

Questi due tipi di movimento possono benissimo considerarsi come rappresentanti il secondo una forma maggiormente sviluppata del primo; si ha cioè un' onda di contrazione più lunga, fondamentale, che può supporsi a ragione una variazione dello stato di tonicità della parete dello stomaco, su cui si inalzano delle contrazioni vere e proprie, di lieve grado. Queste due forme rappresentano, come si è detto, uno stato di riposo relativo della parete del ventricolo; in esse, ma più nella prima, il palloncino ha il minor volume possibile, ed è sottoposto ad una pressione quasi uguale a 0. È questa la condizione migliore per osservare le oscillazioni di 3° ordine, sempre lievi, dovute alla trasmissione alle pareti gastriche dei movimenti respiratorî dell' addome e del diaframma ; mai ne ho osservato delle simili attribuibili ai moti del cuore.

Se, inalzando il cilindro di qualche cm., si fa entrare una maggior quantità d'acqua nel palloncino, più raramente in modo spontaneo, apparisce una terza forma di movimento che non ha niente di comune con

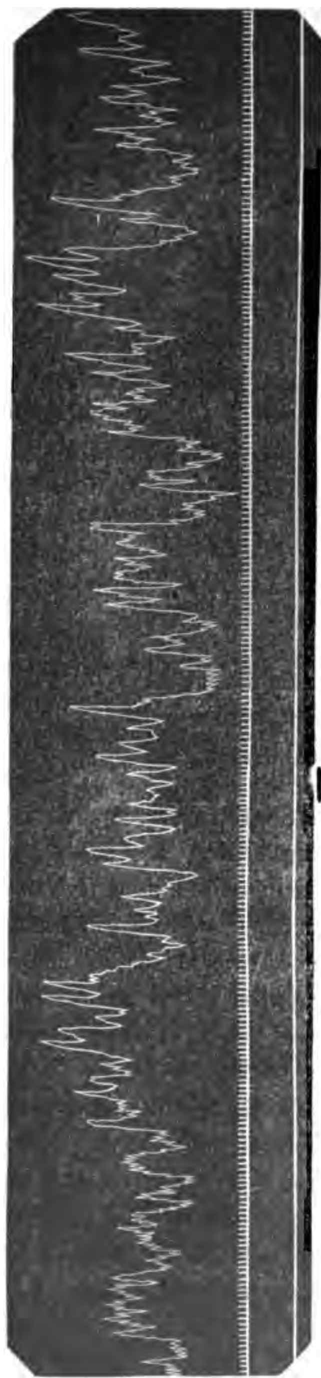


Fig. 2. — Oscillazioni del tono, movimenti di 2° ordine e movimenti respiratori nella regione del Cardias. Ogni intervallo del tempo (T) segna 5″.

le precedenti, e che presenta delle note caratteristiche speciali. Da uno stato fisso di tonicità della muscolatura delle pareti si inalza ad un tratto una contrazione rapida ed energica che ricade prontamente sino al livello iniziale (1ª fase) e si abbassa quindi al disotto di esso di altrettanto per tornare ad inalzarsi poi di nuovo sino al punto di partenza (2ª fase), e per compiere infine un'altra o successive rivoluzioni motrici simili. Una rappresentazione veramente schematica di questo fatto si ha osservando il tracciato della Fig. 3. Raramente però il decorso della contrazione si mostra così netto e così semplice; più spesso la linea è interrotta dalle lievi dentellature dei movimenti respiratori; altre volte la successione delle singole rivoluzioni si fa in modo irregolare, oppure la linea di ritorno al livello normale della seconda fase si fa per una serie di contrazioni; si hanno poi forme abortive e combinazioni di questo terzo e dei primi due tipi descritti. Spesso il movimento è così energico che sorpassa i limiti d'escursione della penna (V. Fig. 11).



Fig. 3. — Movimento peristaltico nella regione del Cardias e del fondo.

La prima fase della rivoluzione motoria, composta di una porzione ascendente più lenta e di una discesa rapidissima, occupa in media 15″-25″ nel compiersi; la seconda fase, che può rappresentarsi come la prima rovesciata in basso e che ha come essa la fase ascendente più tarda, è un po' più lunga, occupa in genere 20″-30″. L'abbassamento della curva sotto l'ascissa, che segue alla prima fase, è per lo più della stessa intensità di essa, molto di rado è maggiore, più spesso è minore; talvolta per una serie di contrazioni la fase discendente può mancare.

Come interpretare questa forma di movimento? Cercando di rappresentarci all'immaginazione, sulla guida del tracciato,

quali fenomeni motori si svolgano sulla porzione di parete del ventricolo corrispondente al palloncino, possiamo raffigurarci che nella prima fase del movimento sopra descritto si abbia una contrazione rapida ed energica, sostituita ben presto da un rilasciamento e quindi da un sollevamento della parete, e in ultimo da un ritorno al livello primitivo. Questa immagine ci chiama subito al pensiero il moto peristaltico quale l'Hofmeister e Schütz ce lo descrivono e quale noi abbiamo già riportato analizzando i risultati da essi ottenuti.

Dunque la forma di movimento ultimamente esposto corrisponde a quello che eseguisce la porzione cardiaca dello stomaco nello stato di attività funzionale maggiore, cioè all'*onda peristolica;* le forme aberranti, le quali sempre rientrano nei loro particolari nel tipo descritto, corrispondono alle forme frustre di peristole accuratamente descritte dai sopramenzionati Autori. In parte però esse sono forse da attribuirsi, in quanto compariscono nel tracciato, al sovrapporsi od all'interferire di due o più onde di contrazione contemporaneamente agenti sulla superficie del palloncino.

I movimenti della prima e seconda forma possono interpretarsi come l'espressione grafica di quelle oscillazioni nello stato di tonicità delle pareti dello stomaco, e di quei movimenti parziali e circoscritti che diversi autori hanno descritto come proprî del ventricolo in condizioni di riposo o di funzionalità.

B. CORPO DELLO STOMACO.

A differenza di ciò che si ha nella regione cardiaca, io ho trovato molte volte il fondo dello stomaco, esplorato nelle sue varie sezioni, in stato di riposo assoluto. Il tracciato non descrive allora che le variazioni trasmesse alle pareti gastriche dai movimenti respiratorî dell'addome, e quelle causate da movimenti un po' vivaci dell'animale. Quando questa regione passava da uno stato assoluto ad uno relativo di riposo, non ho mai riscontrato, o almeno molto raramente ed in modo dubbio, delle oscillazioni della tensione tonica delle pareti;

essa presentò invece delle vere e proprie contrazioni semplici, relativamente rapide, paragonabili in tutto a quelle di secondo ordine riscontrate nella regione precedente. Esse (Fig. 4) si presentano scarse di numero, di intensità varia, raramente raggruppate, ed in questo caso mai in modo regolare. Mostrano una fase discendente di durata un po' maggiore della ascendente; impiegano nel compiersi un tempo variabile dal 5″ a 30″.



Fig. 4. — Movimenti della porzione del fondo. Il tracciato inferiore rappresenta i movimenti respiratorî. (Riduz. 1/2 dal vero).

Eccitando, nel modo già usato per la regione cardiaca, il movimento del fondo, si ottiene una forma di tracciato nella quale invano si cercherebbero, se non forse nella intensità, delle note differenziali da quello già descritto per la prima regione. È la stessa curva composta di una fase ascendente o positiva, e di una fase discendente al disotto dell'ascissa o negativa; si potrebbe dire, senza tema di errare, che è la stessa onda peristaltica che iniziatasi al cardias scorre attraverso il corpo dello stomaco per compiere il ciclo tipico della peristole. Vi si possono trovare le stesse aberrazioni dal tipo ordinario; i varî gradi di intensità, le combinazioni e gli stadî di passaggio del primo col secondo tipo, già descritti. Se una differenza vi è essa si riduce, come ho già accennato all'intensità del movimento; nel corpo dello stomaco ho trovato più spesso che al cardias quel grado massimo di contrazione che sorpassa facilmente i limiti di escursione della penna. Anche Hofmeister e Schütz notano che il movimento peristolico iniziatosi alla regione del cardias, va sempre più rinforzando sino al suo arrivo al piloro.

Dunque tra la regione cardiaca ed il corpo dello stomaco solo nello stato di riposo relativo vi sono delle differenze rilevabili nella forma del movimento; nella prima è più elevato il tono muscolare, e più soggetto a variazioni, per quanto

irregolari nel loro decorso; nel secondo lo stato di tonicità delle pareti subisce poche variazioni. Questa differenza tra le due sezioni dello stomaco, può esser dovuta all'essere le pareti della regione cardiaca più ricche in fasci muscolari, il che rende le variazioni del tono più sentite.

Io aveva già compiuto un buon numero di osservazioni, quando uscì il lavoro del Moritz. Mi accorsi subito della forte discordanza che esisteva tra i miei ed i suoi resultati (come del resto anche con i dati ottenuti dai suoi predecessori che usarono un metodo simile) per ciò che riguarda quella porzione di stomaco che sta tra lo sfintere dell'antro pilorico e l'orifizio cardiaco. Io avevo ottenuto da questa parte dei movimenti quasi altrettanto spiccati quanto quelli che osservava al piloro, e riferibili a forme ben caratterizzate, mentre egli li giudica quasi che nulli ed attribuisce loro una pressione in cm. d'acqua che giunge appena a quella trasmessa allo stomaco dai movimenti del cuore. Dei resultati del Moritz mi detti però tosto ragione prendendo in considerazione il metodo da lui adoperato per la registrazione dei moti del corpo del ventricolo.

Ho già accennato, trattando del metodo di esame, che se nell'ampia cavità gastrica di un uomo o di un grosso cane si introduce un pallone elastico e lo si gonfia sotto lieve pressione, esso avrà pochi ed incompleti punti di contatto con le pareti dello stomaco, cosicchè se è molto adatto a trasmettere le variazioni della pressione nella cavità, è certamente inetto a segnalare dei movimenti delle pareti stesse, specialmente quando essi hanno la forma dei peristaltici. Infatti l'onda peristolica essendo composta da una fase positiva, e da una negativa, i due momenti della contrazione, in una serie di onde che si seguano, tendono a farsi equilibrio e non determinano o quasi nessuna variazione nella pressione esistente nella cavità gastrica o nella porzione di pallone con cui sono a contatto. Questa considerazione la fa anche il Moritz. Non si può quindi conchiudere come egli fa, che, avendo ottenuto per i movimenti del fondo delle variazioni nella pressione tal-

volta inferiori a quelle trasmesse dai movimenti del cuore, quella regione si trovi quasi costantemente in riposo. Nei miei cani mancando a cagione della fistola la pressione positiva dei gas che tenesse dilatato lo stomaco, le sue pareti si accollavano perfettamente al palloncino, e d'altra parte questo, registrando i movimenti solo di una piccola parte della parete gastrica, risentiva meno del compenso che tendono a farsi le due fasi dell'onda peristaltica.

Che il Moritz ottenesse dei forti inalzamenti di pressione quando il pallone era nell'antro pilorico — sino ad $^1/_2$ metro di acqua — si spiega benissimo pensando che stante il molto minor volume di questa regione rispettivamente al corpo dello stomaco, il pallone vi si accollava perfettamente, ed allora esso non descriveva la pressione esistente nella cavità ma i movimenti che gli erano impressi direttamente dalle pareti muscolari. Di più la contrazione dell'antro, come vedemmo, non è peristaltica ma si fa in un tempo, cosicchè manca il compenso che tendono a fare nell'onda peristaltica le due opposte fasi. Dunque solo dell'antro pilorico il Moritz ha scritto i movimenti in modo diretto, e non è possibile paragonare i resultati relativi a questo con quelli ottenuti nel corpo dello stomaco, essendo essenzialmente diverso il metodo di registrazione.

C. Antro pilorico.


Fig. 5. - Movim. dell'antro pil. Il tracc. infer. rappresenta i moti del respiro. (Rid. $^1/_2$ dal vero).

Mentre le differenze nella forma del movimento notate tra le due regioni ora studiate possono ridursi, volendo, a varietà di un tipo simile, questa porzione dello stomaco se ne stacca completamente sia per la modalità che per il decorso dei suoi moti di contrazione; basta osservare un momento un tracciato dei movimenti dell'antro per persuadersene (Fig. 5). Si ha qui una successione ritmica di oscillazioni uguali, che si succedono in modo regolarissimo, sopra una stessa linea d'ascissa. Ogni

singolo atto (Fig. 6) è costituito di una fase ascendente più lenta all'inizio e quando si avvicina al suo acme, della durata di 5"-10", seguìta immediatamente da una fase discendente rapida nella sua parte superiore e rallentantesi notevolmente nella sua ultima porzione, della durata di 6"-15"; una pausa vera e propria non esiste; raramente la fase ascendente è più lunga della discendente. L'intero movimento impiega nel compiersi, come limiti estremi, 10"-30"; raramente essi sono sorpassati. Come si vede la contrazione dell'antro è più rapida di quella delle altre regioni; questo fatto era già stato notato da qualche osservatore con la semplice ispezione. Le linee di ascesa e di discesa procedono, per regola generale, non interrotte; nell'ultimo periodo della fase discendente, sino all'inizio della rivoluzione successiva, possono notarsi delle dentellature che corrispondono ai movimenti respiratorî; questi però influenzano ben poco il decorso dei moti dell'antro.

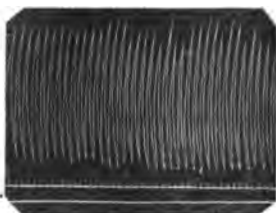


Fig. 6. - Movimenti dell'antro pilorico. Ogni oscill. del tempo segna 10" (T). (Riduz. di 1/2 dal vero).

Dopo l'introduzione del palloncino non mi è mai riuscito di trovare la parte in riposo; l'accrescersi però dei lievi movimenti che io riscontrava, sino ad aver raggiunto un limite fisso, mi faceva supporre che essa dovesse trovarsi in riposo prima della presenza del palloncino. Variando, nel modo già accennato, lo stato di dilatazione di esso, io poteva a volontà graduare l'intensità del movimento, il quale poteva raggiungere limiti molto avanzati. Ed a variazioni nel grado dell'energia degli atti motori si riducono tutte le differenze che ho potuto osservare, in condizioni normali, nelle innumerevoli registrazioni. Non ho mai notato, od almeno solo in modo dubbio, e sempre in grado lievissimo, delle oscillazioni della linea di ascissa, riportabili a variazioni nello stato di tonalità delle pareti. Io ho scritto anche per un'ora intiera e più quel movimento, senza che esso presentasse la minima deviazione

dal suo andamento uniforme, a meno che intervenissero movimenti attivi dell'animale, o circostanze sperimentali modificatrici, delle quali sarà trattato in seguito. Nelle numerosissime osservazioni compiute non mi avvenne parimenti mai, in condizioni normali, di imbattermi in qualche forma di tracciati che ricordasse anche lontanamente il decorso del movimento peristolico nella sua forma più semplice o nelle sue varianti, oppure che accennasse a quelle ondulazioni lente ed irregolari che ho descritto nelle altre due parti del ventricolo.

In conclusione l'antro pilorico presenta un tipo di movimento che non ha niente di comune con quello stabilito per le regioni del cardias e del fondo, riguardo alle caratteristiche del decorso, alla regolarità ed al ritmo. Osservando un tracciato dei moti dell'antro la comparazione corre subito, salvo piccole differenze, a quello che si ottiene quando si faccia scrivere un ventricolo isolato del cuore di anfibio o di rettile. Ma la comparazione può andare più oltre: analizzando sulla guida del tracciato la forma del movimento quale presumibilmente avviene nella porzione dell'antro, è evidente che esso è composto di un atto di contrazione energico, *sistolico*, seguìto da una dilatazione quasi altrettanto rapida, *diastolica*. Il compiersi del movimento sempre sulla stessa ascissa, la continuità e la regolarità della linea di ascesa e di discesa — il che allontana ogni supposizione di interferenze e di sommazioni, quali si hanno quando la contrazione avviene in tempi diversi sulla superficie dell'apparato ricevitore — indica che l'atto motorio è uguale in tutti i punti dell'antro che sono a contatto con la parete del palloncino; ciò fa necessariamente escludere, in accordo con la forma del tracciato, che in quella regione si abbiano dei moti peristaltici ed induce a pensare che tutto il cono antriale si contragga e si rilasci contemporaneamente, con un movimento comparabile giustamente ad un atto di sistole e di diastole. Vedremo in seguito come in condizioni speciali di esperimento possano presentarsi delle contrazioni peristaltiche le quali modificano nel modo noto la curva del movimento.

Il tracciato da me ottenuto è del tutto simile a quello che il Moritz riporta per l'uomo e per il cane; egli però non poteva valersi dei risultati raccolti per trarne le conclusioni comparative alle quali io doveva necessariamente venire, mancando del termine di confronto relativo alle altre sezioni dello stomaco.

Che nell'antro pilorico il movimento iniziato al cardias e trascorrente lungo il corpo dello stomaco cambiasse di tipo era stato notato, con la semplice ispezione, per la prima volta, da Hofmeister e Schütz; l'osservazione però era caduta inosservata, e talvolta il fatto era stato anche negato. Il dimostrare che tale differenza esiste anche nello stomaco *in situ* ed in condizioni normali, il determinarne i particolari esatti, non poteva essere opera che del metodo grafico.

Riassumendo:

a) La regione del cardias può presentare allo stato di riposo relativo delle contrazioni lente, irregolari, di lieve grado, che rappresentano verosimilmente delle oscillazioni nello stato di tonicità delle pareti del ventricolo; in una condizione un poco maggiore di attività motrice sulla linea di queste lente onde primarie ne sorgono delle altre più rapide comparabili a contrazioni semplici, quali si hanno comunemente da un muscolo liscio. In ordine al grado di intensità ed al tempo, queste forme offrono dei margini molto estesi di variabilità. Non si presentano mai con un tipo regolare o ritmico, e sembrano tenere più alle variazioni provocate o spontanee dello stato di eccitabilità dell'organo, di quello che essere collegati a condizioni speciali di funzionalità di esso. Le curve primarie durano in media 50''-1', le secondarie 15''-20''.

Accanto a questa forma ve ne ha un'altra, caratteristica, abbastanza regolare per il succedersi delle sue fasi, per il seguirsi dei singoli atti motori, e per la loro durata (35''-55''); essa va soggetta nondimeno a frequenti variazioni del suo aspetto ordinario, dando luogo a forme frustre ed a combina-

zioni con i movimenti precedentemente descritti. Questo tipo motorio che vedemmo raffigurare nelle sue particolarità il decorso dell'atto peristaltico, rappresenta alla regione del cardias l'inizio della rivoluzione peristolica.

Tanto in questa che nelle forme precedenti di movimento, nelle fasi che rappresentano uno stato di minor contrazione dell'organo appariscono delle lievi oscillazioni del tracciato determinate dal trasmettersi alle pareti dello stomaco dei movimenti respiratori.

b) Il corpo dello stomaco si presenta molto spesso allo stato di riposo assoluto; in tal caso la linea grafica segna solo le oscillazioni respiratorie. In uno stato di eccitabilità un po' accresciuta molto raramente si hanno oscillazioni del tono muscolare delle pareti; più spesso si osservano semplici contrazioni paragonabili in tutto alle elevazioni di secondo ordine osservate alla regione del cardias nello stato di riposo relativo. E come in quest'ultima parte anche qui si ha un movimento caratteristico del tutto paragonabile a quello, come là provocabile artificialmente, e che rappresenta il procedere dell'atto peristolico ivi iniziatosi.

c) L'antro pilorico presenta una forma di moto che non ha niente di comune con le precedenti. Essa consiste nella contrazione in un sol tempo (sistolica) delle singole parti della regione, seguita da un rilasciamento *in toto* (diastole) e quindi da una nuova rivoluzione simile in tutto alla precedente. Essa si compie in un modo regolarissimo sia relativamente alle sue singole fasi, sia al succedersi di una lunga serie di atti. Ogni movimento impiega nel compiersi 10″-30″, un tempo più breve quindi della peristole.

In questa regione non osservai mai, nelle condizioni sperimentali di esame, altra forma di contrazione; non la trovai mai nemmeno in riposo. Non mi avvenne di notare, nelle stesse condizioni, variazioni dello stato di tonicità delle pareti.

Questa differenza sostanziale con ciò che si osserva nelle altre regioni, ci può essere spiegata nella sua uniforme modalità dal prevalere nella muscolatura dell'antro un genere

di fibre, le circolari. Ma se questa disposizione anatomica agevola il compiersi di quella forma motoria caratteristica, non ce ne addita il determinismo, specialmente per ciò che riguarda il ritmo e la regolarità delle contrazioni, e la mancanza di oscillazioni del tono, tanto più che queste ultime e le vere e proprie contrazioni peristaltiche possono aversi in condizioni speciali.

Dunque lo stomaco non presenta un tipo unico di movimento, ma questo varia nelle diverse regioni assumendo forme essenzialmente differenti in ordine al decorso ed al ritmo delle contrazioni, varietà che la disposizione differente degli strati muscolari nelle varie sezioni non valgono a spiegare. Vedremo più tardi a quali cagioni presumibilmente esse tengono.

II.

Eccitabilità dello stomaco.

Una numerosa serie di osservatori, prese in esame l'eccitabilità delle pareti gastriche contentandosi di constatare che esse reagivano con movimenti semplici o peristaltici agli stimoli meccanici, chimici, elettrici, termici, portati su di esse; cito in proposito solo i nomi di Wepfer, Haller, Spallanzani, Magendie, Ludwig, Weber, Schiff, Rossbach.

Ricerche più metodiche, e più recentemente, furono compiute dal Pfungen, dal Lüderitz, dal Schütz, dal Meltzer. Il primo affermò l'azione inibitrice dell'*Hcl* sui movimenti dello sfintere pilorico e motrice su quelli dell'antro del piloro e l'azione pure inibitrice sull'antro delle soluzioni d'acqua fredda e calda. Il Lüderitz studiò l'eccitabilità solo della faccia esterna dello stomaco, e così lo Schütz per gli stimoli elettrici. Interessanti sono pure le osservazioni del Meltzer sull'eccitabilità elettrica del ventricolo; ma egli si servì della semplice ispezione. Ultimamente però il Moritz tentando senza successo l'elettrizzazione dello stomaco ne mise in dubbio la sua eccitabilità elettrica.

Dall'insieme dei fatti raccolti nella numerosa serie dei lavori sull'argomento, talvolta contradditori, talvolta del tutto isolati, è difficile trarre una dottrina generale sul modo di reagire del ventricolo ai vari stimoli, tanto più che i due terzi delle esperienze furono compiute, come quelle sulla motilità, in animali narcotizzati, o sullo stomaco messo allo scoperto o addirittura isolato dall'organismo e senza tenere alcun conto dello stato funzionale di esso.

Nè meno oscuri sono altri lati molto importanti della quistione dell'eccitabilità gastrica, specialmente per quello che essa si riferisce alla funzione digestiva. Così, secondo alcuni Autori, le contrazioni peristaltiche insorgerebbero subito dopo il pasto o precederebbe almeno un periodo tonico molto breve, secondo altri i primi movimenti si avrebbero un'ora dopo l'ingestione del cibo per raggiungere la loro maggiore energia alla 3ª-4ª ora della digestione.

Circa poi al determinismo delle contrazioni non esistono quasi affatto ricerche dirette; alcuni trattatisti invocano come stimolo la distensione dello stomaco, altri il contatto degli alimenti, altri infine l'acidità del succo gastrico o l'assorbimento dei prodotti della digestione. Lo Schütz osservò in proposito, ripetendo sotto altra forma un esperimento di Spallanzani e Bichat, che gonfiando con una cannula applicata all'esofago lo stomaco isolato dall'organismo, si ha l'insorgere di movimenti peristaltici regolari.

Prima di entrare a parlare degli svariati mezzi con i quali si può intervenire ad eccitare i movimenti dello stomaco od a modificarne l'andamento, accennerò ad alcuni fatti nei quali non di rado si incontra chi compia una serie di ricerche sulla stimolazione delle pareti gastriche.

È strano il vedere come talvolta quegli stimoli che avevano dato in molti e molti casi una reazione ben netta, ben proporzionata alla loro intensità, rimangano senza effetto o quasi sulle condizioni dello stomaco. Queste fasi di ineccitabilità, che non sono molto frequenti, ma che bisogna necessariamente ammettere, possono esistere tanto allo stato di riposo

che in quello di attività dell'organo; esse (astraendo qui dagli stimoli elettrici, che vedremo sottoporsi nella loro azione a regole abbastanza fisse) non sembrano stare sotto la dipendenza di leggi determinabili; il fatto che durante un esperimento, senza che se ne cangino visibilmente le condizioni, lo stomaco può passare ad un tratto da uno stato di completa eccitabilità ad uno di ineccitabilità assoluta, conferisce a quelle fasi un carattere di estrema variabilità, e lega il sopravvenire e lo scomparire di esse a condizioni del tutto intrinseche dell'organo. Si direbbe talvolta, quando per parecchi minuti lo stomaco è divenuto spontaneamente affatto refrattario a certi stimoli, che una oscillazione di qualche influenza inibitrice è passata attraverso ad esso.

Altre volte invece, e ciò è più raro, la reazione è affatto sproporzionata all'intensità dello stimolo apportato; così con una eccitazione che generalmente dà un effetto dubbio, si può avere una reazione quale si è soliti ottenere dagli stimoli più forti, e viceversa.

Per spiegarci questi fenomeni bisogna necessariamente ammettere che lo stomaco si trovi, anche al di fuori di condizioni che agiscano dall'esterno, ma in relazione piuttosto col suo apparato di innervazione estrinseca, in uno stato variabile di eccitabilità, costituito da oscillazioni periodiche, più o meno regolari di essa, che ne regolano il modo e l'intensità della reazione per i vari stimoli.

Questo insieme di fatti, che del resto non erano sfuggiti agli antichi osservatori, al di fuori del significato funzionale che loro appartiene, potrà esserci di buona utilità da due differenti lati; esso potrà spiegarci come dopo pochissime osservazioni, talvolta dopo una sola, qualche fisiologo abbia potuto dichiarare lo stomaco ineccitabile per qualche specie di stimoli, e d'altra parte esso ci insegna come solo in seguito ad una numerosa serie di esperienze si potrà conchiudere qualche cosa di positivo sull'eccitabilità delle pareti del ventricolo.

A. STIMOLI MECCANICI.

Io ho saggiata questa specie di eccitabilità valendomi dei mezzi che la presenza del palloncino nello stomaco già di per sè mi procurava, ed aggiungendovi l'azione di strumenti introdotti all'uopo col palloncino stesso.

Ho scritto qualche volta il tracciato dello stomaco vuoto applicando alla cannula della fistola, che era a tenuta perfetta col bordo muscolare della parete di essa, un tappo di sughero che lasciava passare un tubicino di vetro terminante quasi all'estremità della cannula. Io ho poca fiducia, come ho già detto, in questi metodi di registrazione *in toto* dei movimenti dello stomaco, e ne ho già accennato le ragioni. Procedendo a questa guisa ottenevo sempre un tracciato orizzontale, interrotto solo dalle lievi oscillazioni dovute al trasmettersi dei movimenti respiratori alla cavità gastrica; facendo ingerire all'animale dell'acqua o delle ossa, l'ascissa del tracciato sale, ed insorgono delle contrazioni dapprima lente e brevi, poi più rapide e più energiche, ma informi, disordinate, non ricordanti nessuno dei tipi descritti. Se si dà al cane un cibo capace di esser ridotto in poltiglia, la cannula vien presto otturata e l'esperimento è interrotto. Esso a me non servì che ad indicare come lo stomaco vuoto sia in stato di riposo, o almeno presenti dei movimenti attivi affatto trascurabili, e che dopo l'introduzione di qualche alimento iniziano subito dei moti di contrazione.

Del primo fatto potevo convincermene ogni volta che io introduceva il palloncino; i movimenti, appena distinti all'inizio, si facevano sempre più energici (ad eccezione del fondo che rimaneva spesso in stato di riposo) per assumere poi un tipo stabile o quasi, in relazione con lo stato di riempimento del palloncino stesso. Dunque questo esercita uno stimolo sulle pareti dello stomaco; questo stimolo per quanto lieve non è semplice, bisogna mettere in conto di esso il contatto, la lieve compressione, tendendo esso a discostare le due pagine omologhe dello stomaco che lo abbracciano, ed infine la lieve distensione che le parti divaricate esercitano sulle porzioni limitrofe della parete.

Se inalzando il livello del cilindro che è in comunicazione diretta col palloncino (per questa ricerca si adoperava un'ampia bottiglia dal collo molto largo) si aumenta il volume di esso, naturalmente il valore di quegli stimoli aumenta col progredire della dilatazione, e d'altra parte, in modo rigorosamente proporzionale, si nota l'accrescersi d'intensità dei movimenti. Io ho ripetuto moltissime volte questo esperimento e sempre con identici resultati.

Il fatto avviene secondo delle regole fisse ben determinabili. Prendiamo un esempio per ciò che riguarda il piloro (Fig. 7). In *1* si ha il tracciato dopo l'introduzione del palloncino il quale è bensì pieno, ma sotto una pressione debolissima, cosicchè esercita molto poco la sua azione stimolante; questo rappresenta il massimo grado di quiete che io abbia mai potuto constatare nella regione pilorica. Si ha una contrazione ogni 15″-20″. In *2* si sono fatti entrare 50 cc. d'acqua nel palloncino; questo eccita, come apparisce in modo evidente, i movimenti della parte in modo molto vivo; anche qui si ha una contrazione ogni 15″-20″. Al n° *3* si sono introdotti altri 50 cc. d'acqua; l'ampiezza delle osservazioni motrici è alquanto aumentata, il ritmo si mantiene regolare, ma il numero di esse nell'unità di tempo è diminuito; ogni contrazione impiega 20″-35″ a compiersi. Nel breve intervallo che sta tra l'una e l'altra di esse si notano delle piccole oscillazioni dovute ai movimenti respiratori, il che indica come in quella fase comparisca un certo rilasciamento della tonaca muscolare.

Aggiungendo una stessa quantità d'acqua (*4*) diminuisce un po' l'ampiezza dell'escursione, il ritmo non sembra rallentare ulteriormente, ma comincia a disordinarsi, le oscillazioni respiratorie invadono maggiormente la linea di contrazione. Al n° *5* (introduzione di altri 50 cc. d'acqua) le cose vanno ancora peggio; il ritmo è irregolarissimo, la contrazione è incompleta e si fa in un modo così poco energico che la parete del ventricolo non resiste quasi in nessuna delle sue fasi ai movimenti respiratori che le sono impressi; di più l'am-

piezza della curva è diminuita. L'irregolarità dei singoli atti



Fig. 7. — (Vedi pag. 25).

motori impedisce di fare determinazioni precise circa al tempo.

Dopo l'aggiunta di un'altra porzione uguale di acqua (n° 6) l'altezza della contrazione si abbassa ancora notevolmente, rimanendo costanti gli altri caratteri descritti, finchè al n° 7, dopo aver fatto entrare nel palloncino gli ultimi 50 cc. di liquido, molto poco rimane del tracciato della contrazione, il quale è sostituito ora dall'ascissa delle oscillazioni respiratorie, e tende a scomparire per essere sostituito dal decorso orizzontale o quasi dei moti del respiro.

Se ad un certo punto della fase ascendente dell'eccitabilità e del movimento si abbassa il cilindro e si determina l'uscita di una data quantità d'acqua dal palloncino, i movimenti diminuiscono di nuovo, in relazione allo svuotamento operato. Talvolta però l'eccitazione determinata perdura, cosicchè si ha una intensità di movimento alquanto maggiore di quello ottenuto precedentemente in rapporto a quel dato grado di riempimento. Se d'altra parte, quando aumentando la distensione i movimenti vanno cessando o sono anche del tutto aboliti, si fa uscire una certa quantità d'acqua, essi riprendono il loro corso con un'energia un po' minore di quella che nella fase ascendente dell'eccitabilità corrispondeva a quel determinato stato di dilatazione; ciò si capisce, poichè quando nello stomaco coll'aumentar dello stimolo diminuisce l'effetto utile dei suoi moti, ciò indica che esso si trova in condizioni di esaurimento.

Fatti consimili si hanno anche per le regioni cardiaca e del fondo. La reazione è abbastanza pronta. Si eccitano dapprima le contrazioni del 1° e 2° tipo per il cardias, quelle del 1° tipo per il fondo, seguono quindi dei movimenti uguali a quelli che abbiamo già descritti come corrispondenti all'onda peristaltica. Raggiunto anche qui un limite di lavoro utile, se si aumenta la distensione diminuisce la forza delle contrazioni sino alla loro completa cessazione; il decrescere della fase positiva comincia a manifestarsi con un rallentamento del ritmo, che da principio è compensato da un'ampiezza maggiore delle contrazioni — è questo il momento dell'equilibrio instabile — finchè rallentamento, aritmia e diminuzione

dell'escursione motrice procedono di pari passo. Nella regione del corpo dello stomaco l'effetto è più tardo a manifestarsi ed ha una intensità minore; ho attribuito questo fatto dapprima alla sproporzione tra il volume del palloncino e quello della regione esplorata relativamente ai rapporti d'ampiezza esistenti tra la regione del fondo e le altre due precedenti, nel senso che queste ultime avendo un diametro minore risentirebbero più della distensione; ho adoperato allora un pallone molto più grosso, ma il risultato non si modificò. Probabilmente il ritardo nell'iniziarsi e nello svolgersi della reazione sino a raggiungere il massimo effetto utile nella regione del fondo, è dovuto ad una minore eccitabililà di questa parte, mentre la minore energia con cui essa risponde allo stimolo si può attribuire alla maggior sottigliezza della sua parete muscolare. Una considerazione simile può spiegarci anche come al piloro la reazione sia più pronta e più energica che al cardias.

Un'altra osservazione che è bene fin d'ora fissare è che, salvo rare ed isolate eccezioni, nessun'altra specie di stimolazioni mi ha dato effetti motori così potenti come quelli ottenuti col procedimento testè descritto.

In questi esperimenti però come ho già notato, la distensione non è il solo fattore che intervenga a determinare gli effetti ascritti; trascurando gli altri, certamente di minor valore, non si può negare che quando si rialza il cilindro per far entrare una quantità maggiore d'acqua nel palloncino si inalza nello stesso tempo la pressione esistente in questo. Per separare l'importanza dell'una e dell'altra condizione fisica ripetei più volte l'esperimento usando di una vescica di budello, inelastica, ed intercalando al sistema una buretta graduata che mi indicasse la pressione in cm. d'acqua; introdotta la vescica nelle diverse parti dello stomaco essa veniva riempita totalmente d'acqua; aumentanddo allora la pressione i movimenti si mantenevano invariati o quasi, ed andavano poi diminuendo probabilmente perchè il pallone diveniva sempre più rigido e le contrazioni avevano così una minore azione

su di esso, che non si accollava direttamente alle pareti gastriche. Dunque la pressione non ha una parte significante nel determinare i movimenti del ventricolo, almeno per quanto risulta da questa esperienza.

Concludendo si può dire che la distensione delle pareti gastriche ne eccita in un modo progressivo e proporzionale le contrazioni; vi è un limite nell'effetto utile della eccitazione in cui mentre l'ampiezza dei movimenti cresce ancora ne diminuisce la frequenza; aumentando allora la distensione, sia per lo stato di esaurimento sia per l'eccessiva dilatazione delle tonache del ventricolo, i moti si fanno più deboli e disordinati sino alla cessazione completa. La porzione pilorica, ed è per questo probabilmente che non mi è mai riuscito di ottenerla in stato di riposo, risente più delle altre regioni questo stimolo; meno sensibile vi è il fondo.

Di un altro mezzo mi sono anche servito per saggiare l'eccitabilità meccanica delle varie sezioni dello stomaco. Ho voluto cioè rendermi conto del modo di reagire di esso ad eccitazioni tattili di varia natura portate sulla superficie mucosa. Mi servivo a questo scopo di due comuni sonde uretrali, delle più grosse, l'una ben levigata alla sua superficie, l'altra invece terminante con una serie lunga circa 3 cm., di piccoli dischi quadrati di *kautchuk* del diametro poco maggiore di quello della sonda, sovrapposti in modo che gli angoli dell'uno corrispondessero alle faccie dell'altro e formassero così una superficie molto scabra ed abbastanza rigida; essi erano traversati da un mandrino che li assicurava all'estremità della sonda. Introducevo ora l'una ora l'altra delle due, insieme al palloncino, e in modo che fosse situata sempre di fianco ad esso; cominciavo a scrivere il tracciato e poi imprimevo alla sonda una serie di movimenti più o meno rapidi, per un breve spazio di tempo, senza interrompere la registrazione della curva.

Gli effetti che ne ottenni furono molto diversi a seconda che eccitava al piloro o nelle altre porzioni dello stomaco. Nel primo caso l'introduzione ed il movimento della sonda

liscia determinano delle variazioni appena apprezzabili nella curva del movimento. Se però col palloncino si introduce nell'antro la sonda con l'estremità scabra il tipo del movimento si modifica senz'altro; le contrazioni non si seguono col ritmo regolarissimo che è proprio della regione, ma sono differenti per rapporto all'ampiezza, al tempo ed al decorso. Se poi si imprimono dei movimenti alla sonda, anche lievissimi e di breve durata, l'antro risponde subito ed in modo vario allo stimolo; più spesso (vedi Fig. 8) dopo un breve tempo in cui i movimenti accentuano il loro disordine, si hanno una o più ampie contrazioni che si abbassano di molto sotto il limite dell'ascissa e ricordano in questa particolarità il tracciato della contrazione peristaltica. Ma qui siamo piuttosto dinanzi ad un vero e proprio movimento antiperistaltico, quale è già stato notato da diversi osservatori in questa regione. Esso sorpassa talvolta il limite d'escursione della penna. Altre volte invece, dopo che una fase più o meno lunga di disordine motorio è seguìta all'introduzione del palloncino con la sonda provvista di estremità aspra, e si è arrivati ad ottenere il regolarizzarsi relativo del ritmo, se si tenta di imprimere alla sonda stessa dei movimenti, si ha subito l'impressione che essa sia stata afferrata alla sua estremità inferiore da una robusta mano; è impossibile allora far compiere alla sonda qualsiasi movimento; il tracciato riproduce contemporaneamente un considerevole inalzamento tonico, direi quasi tetanico, della linea fondamentale di contrazione, mentre i singoli movimenti diminuiscono d'intensità; questo stato di contrazione tonica va poi rilasciandosi per arrestarsi ad un grado medio di intensità tra il punto di partenza e il sollevamento raggiunto, ma le contrazioni non tendono ad aumentare ed esso non cede del tutto finchè non si estrae la sonda dall'antro. Quando si è ripetuto più volte l'esperimento e questo

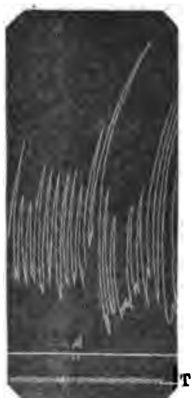


FIG. 8. — Regione del Piloro. In A per il breve tempo segnato dalle due lineette si produce un rapido movim. della sonda aspra. Il T. segna 5". (Riduzione della metà).

dura da un tempo abbastanza lungo, può aversi l'abbassarsi del tono delle contrazioni e l'affievolirsi di esse; l'antro è allora evidentemente esaurito.

Dunque l'introduzione di per sè, e molto di più il movimento attivo di un corpo solido a superficie scabra, nell'antro pilorico inducono in questo — talora un decorso irregolare del movimento che il più spesso è duraturo, che raramente cede il posto ad un ritmo abbastanza regolare, e quasi sempre termina con una serie di movimenti antiperistaltici — talora una energica contrazione tonica della muscolatura che arresta la progressione del corpo estraneo, e che finisce anche essa probabilmente col dar luogo agli stessi movimenti antiperistaltici — altre volte un rilasciamento del tono ed un affievolirsi delle contrazioni, il che determina la caduta dello stesso corpo estraneo nel fondo dello stomaco. Sicchè la presenza di un corpo aspro nell'antro provoca un arresto o una diminuzione o una alterazione negli atti contrattili che determinano la progressione del contenuto gastrico e rappresenta quindi rispetto alla sua funzionalità dinamica una perdita di effetto utile.

Al cardias ed al fondo le cose vanno diversamente; la presenza ed il movimento della sonda liscia danno effetti negativi; quando si adoperi la sonda con la terminazione aspra, specialmente se le si imprimano dei rapidi moti, si ha costantemente, salvo variazioni di intensità, una reazione motrice evidente se la parte era in stato di riposo, un rinforzo dei movimenti se questi già esistevano (Fig. 9). Però ottenni quasi sempre solo le forme corrispondenti ai tipi più semplici della contrazione; raramente potei provocare l'insorgere di modi peristolici; questi erano spesso rinforzati, raramente inibiti se già in atto, con tale procedimento. Ciò indica che in queste due regioni lo stimolo di contatto offre una reazione

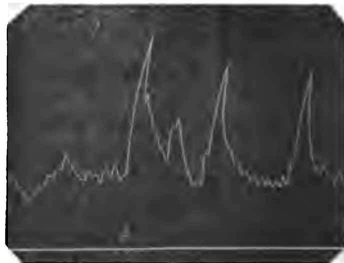


Fig. 9. — Regione del fondo. In A si produce per il breve tempo segnato dalle due lineette un rapido movimento della sonda aspra. (Riduz. della metà).

che rappresenta un lavoro utile nel decorso della funzione motoria del viscere.

Dunque mentre tutte le sezioni dello stomaco reagiscono nella stessa forma allo stimolo della distensione, ciò non si ha per eccitazioni meccaniche di un ordine differente; l'antro pilorico mostra in questo caso dei caratteri individuali di sensibilità intrinseca ben distinti e quasi antagonistici con gli atti responsivi delle altre porzioni del ventricolo.

Devo notare ancora che per le stimolazioni meccaniche quasi mai ho potuto riscontrare quelle fasi di ineccitabilità che per altre specie di eccitazioni sono più facili a notarsi.

B. Stimoli termici.

Ho studiato questi stimoli portando in corrispondenza del palloncino, per mezzo di un sottile tubo di gomma che correva lungo la sonda e terminava sulla superficie di esso, dell'acqua a diversa temperatura, nel tempo che la registrazione del movimento era in atto. Mi risultava da indagini preliminari che l'introduzione di pochi cc. d'acqua a 37°-38° C. non modificava affatto il decorso del tracciato in nessuna parte dello stomaco. Piccole quantità d'acqua a diversa temperatura (5-15 cc.) non hanno alcuna azione; occorrono 20 e più cc. di liquido per avere un effetto evidente; io non ne ho mai adoperato più di 60 cc.

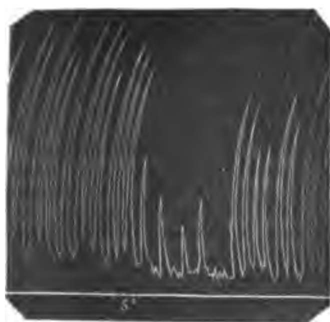


Fig. 10. — Regione dell'antro pilorico. Iniez. d'acqua fredda a 5°. (Riduz. 1/2).

Generalmente, a parte l'intensità della reazione, l'azione della temperatura è simile nelle diverse sezioni dello stomaco. Solo da 38° a 39° C. una variazione dal grado ordinario della temperatura del ventricolo ha un effetto utile; al disopra ed al disotto di quel limite l'azione è progressivamente sfavorevole (Fig. 10). Una temperatura dai 38°-39° C. può determinare un vero e pro-

prio movimento peristolico nel cardias e nel fondo; al piloro può accrescere l'energia delle contrazioni. Diminuendo la temperatura gli effetti al piloro sono più energici che nelle altre parti; si arriva sino alla cessazione completa dei movimenti a 5° C. Si ha dapprima un rallentamento, poi una irregolarità del ritmo quando si scenda al disotto di 20° C., l'intensità della contrazione va diminuendo, finchè usando del liquido sempre più freddo quegli effetti vanno facendosi proporzionatamente maggiori. Conseguenze simili hanno le temperature superiori a 39° C. Io non ho sorpassato nelle mie esperienze certi limiti di intensità, per non determinare nello stomaco delle lesioni che complicassero il corso successivo delle osservazioni.

Dunque gli stimoli termici esercitano sulle pareti del ventricolo un'azione generale, del tutto simile nelle sue diverse sezioni, il più spesso sfavorevole; per essi lo stomaco fornisce il maggior numero di fasi di ineccitabilità.

C. Stimoli chimici.

Accingendomi a questo studio io era ben lungi dal voler fare una ricerca metodica sulla eccitabilità chimica dello stomaco, e tanto meno dal voler invadere, con osservazioni che avrebbero disturbato forse anche il corso successivo delle mie esperienze, il campo della farmacologia. A me interessava piuttosto il saggiare l'azione di alcune sostanze che cómpaiono nello stomaco prevalentemente in rapporto col processo digestivo, ma la natura chimica delle quali fa sospettare che non debbano riuscire indifferenti sulla sensibilità intrinseca di quell'organo. Le sostanze che ho preso in esame sono l'acido cloridrico, l'acido lattico ed il peptone.

a. Acido cloridrico.

Adoperai soluzioni dall'1 al 5 °/₀₀; il liquido, in quantità variante da 30 a 50 cc., era portato in corrispondenza del palloncino con lo stesso mezzo usato per le stimolazioni termiche.

Alla *regione del cardias* già l'introduzione di una soluzione all'1 °/₀₀ può portare, benchè in modo incostante, effetti

evidenti motori. Effetti simili, generalmente proporzionali, ma non in modo costante, al titolo, hanno soluzioni contenenti una maggior quantità di Hcl; si ha spesso l'insorgere di veri e proprî movimenti peristolici (Fig. 11); raramente il tono fondamentale della contrazione subisce delle variazioni. Se la regione è già in stato di attività si può avere, ma non in modo sicuro, un aumento dell'energia dei movimenti; talvolta si ottiene un lieve rallentamento. Solo in casi eccezionali la soluzione al 5 $^0/_{00}$ portò ad un indebolimento delle singole contrazioni o ad un abbassamento del tono fondamentale di esse.

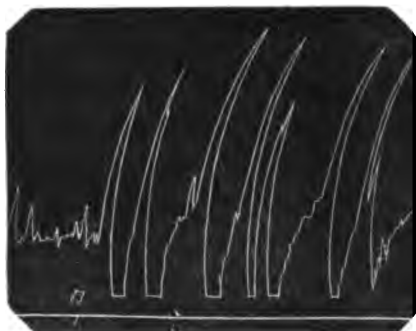


FIG. 11. — Regione del Cardias. In O si iniettano circa 40 cc. di una soluzione al 2 $^1/_2$ $^0/_{00}$ di HCl in prossimità del palloncino. (Riduz. $^1/_2$).

Al *corpo dello stomaco* gli effetti furono in complesso simili a quelli ottenuti nella regione precedente. È un fatto però che in questa parte la reazione è meno viva che al cardias, di rado vi si destano delle energiche onde peristaltiche; l'effetto che vi si ottiene è di una durata minore.

Per l'*antro pilorico* i resultati sono molto differenti da quelli ottenuti nelle altre due regioni. L'introduzione di pochi cc. di una soluzione 1 $^0/_{00}$ di Hcl determina subito e costantemente un rallentamento nel ritmo dei movimenti. Le soluzioni al 2-2 $^1/_2$ $^0/_{00}$ accentuano e rendono più duraturo quell'effetto, talvolta disordinano il decorso della contrazione e ne affievoliscono l'intensità. Le soluzioni al 5 $^0/_{00}$ portano quasi costantemente ad una diminuzione progressiva e rapida dei movimenti sino alla quasi completa cessazione di essi. In quest'ultimo caso si ha spesso anche un abbassamento dell'ascissa (Fig. 12). Non di rado in seguito alla stimolazione con una delle soluzioni superiori di titolo, insieme all'effetto depressorio solito ottenni una o più contrazioni discendenti al

disotto dell'ascissa di quanto ci si sollevavano nella fase positiva, e ricordanti il movimento peristaltico delle altre sezioni

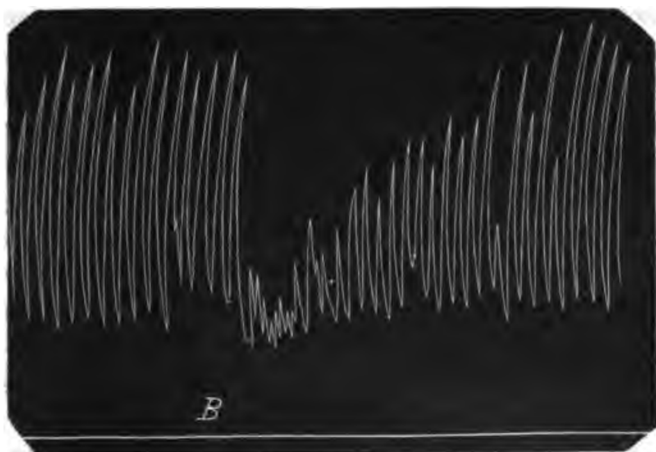


Fig. 12. — Regione dell'antro pilorico. In B si iniettano circa 40 cc. di soluzione al 4 $^0/_{00}$ di HCl in corrispondenza del palloncino. (Riduz. $^1/_2$).

dello stomaco, o meglio quella contrazione antiperistaltica che osservammo già quando si esercitavano nell'antro degli stimoli meccanici abbastanza intensi.

Talvolta, non molto di rado, all'inizio dell'esperienza, una soluzione al 2 $^0/_{00}$ può già di per sè portare quella reazione estrema che si ha di solito con la soluzione al 5 $^0/_{00}$; più spesso tale effetto può aversi con le soluzioni al 3-4 $^0/_{00}$.

Questo modo di comportarsi dell'antro pilorico davanti allo stimolo indottovi da una soluzione di *Hcl* io l'ho constatato in modo assolutamente costante; è un'azione francamente depressiva che l'*Hcl* esercita sui suoi movimenti, mentre sulla reazione del cardias e del piloro esso esercita un'influenza eccito-motrice spiccata.

In relazione con questi fatti io ho studiato anche come agisca un liquido alcalino sui movimenti dello stomaco. Mi son servito a questo scopo del *carbonato di sodio*, in soluzioni progressivamente crescenti dall'1 al 20 $^0/_{00}$.

I liquidi che ne contengono dall'1 al 4 $^0/_{00}$ esercitano un'a-

zione dubbia sulla motilità della *regione cardiaca;* le soluzioni al 5 $^0/_{00}$ producono una diminuzione nell'ampiezza delle contrazioni, mentre il tono resta o quasi inalterato o almeno non mostra differenze costanti; le soluzioni al 10 $^0/_{00}$ producono una diminuzione più sentita nell'ampiezza dei movimenti, ed in genere ne abbassano anche l'ascissa; questi effetti hanno una durata abbastanza lunga e possono, o no, esser seguiti da un lieve aumento nell'altezza delle contrazioni. Effetti simili, ma più evidenti si hanno con le soluzioni al 20 $^0/_{00}$.

Nella *regione del fondo* gli effetti sono alquanto differenti; ad una soluzione abbastanza forte di $NaCO_3$ può seguire un abbassamento del tono e dell'altezza dei movimenti, ma questo effetto non è mai durevole quanto al cardias; spesso il tono si rialza tosto e sopravvengono energiche contrazioni. Generalmente, dopo un tempo che è più breve quanto più la soluzione è forte, insorgono vivi movimenti di peristole, preceduti da un'elevazione del tono delle pareti.

All'*antro pilorico* le soluzioni sino al 5 $^0/_{00}$ si mostrano inattive od al più eccitano leggermente l'intensità delle contrazioni; le soluzioni al 10-20 $^0/_{00}$ producono una contrazione tonica delle pareti, che si rivela nel tracciato con un inalzamento della linea d'ascissa, che è acompagnata a sua volta da una diminuzione dell'ampiezza delle contrazioni che in qualche caso può giungere sino all'abolizione quasi completa di esse; talvolta segue un aumento nell'altezza delle oscillazioni.

Come si può metter d'accordo questi resultati con quelli ottenuti mediante l'iniezione di soluzioni di Hcl? È necessario, per rendersi conto di alcuni fatti, ricordare come la presenza di sali alcalini nello stomaco determini una energica produzione di acido. Ora se si tien conto che nella regione del cardias la secrezione dell'Hcl è scarsa, si capisce come per la neutralizzazione dell'acido preesistente, si abbia, in accordo con l'effetto già prima stabilito dell'Hcl sulla motilità di quella parte, un effetto depressivo, che tarda qualche tempo a scomparire perchè lenta è la secrezione di

nuovo acido. Nel fondo invece, dove la produzione dell'*Hcl* è più attiva (il succo gastrico ivi secreto possiede nel cane, secondo Heidenhain, sino al 5 °/₀₀ di acido) occorre una soluzione discretamente ricca di $NaCO_3$ per avere un qualche effetto, e se questo può essere, per la momentanea neutralizzazione dell'acido, da principio depressivo, è seguìto tosto per l'eccitata produzione di una grande quantità di esso, da un energico insorgere di movimenti i quali assumono la forma di onde peristoliche. Però siccome la reazione secretiva è quasi immediata, segue spesso senz'altro l'effetto eccito-motore. La normale presenza di un succo alcalino all'antro pilorico ci dà ragione della inefficacia delle soluzioni alcaline deboli e medie; l'effetto eccitante che talvolta ho constatato, può esser dovuto forse alla eventuale presenza nell'antro di succo acido proveniente dalle altre porzioni dello stomaco. L'azione delle soluzioni relativamente forti di $NaCO_3$, parzialmente antagonistica di quella dell'*Hcl* in quanto inalza il tono dei movimenti, può essere attribuita ad una influenza chimica speciale che quel sale alcalino può esercitare in date concentrazioni sulle cellule della mucosa.

Dunque gli effetti delle soluzioni di $NaCO_3$ sulla motilità del ventricolo, ci hanno fornito una riprova evidente ed esatta dell'azione che su di essa esercita l'*Hcl*. Vedremo tra poco all'affermazione di quali deduzioni funzionali potranno esserci utili questi fatti.

b. Acido lattico.

Una ragione mi indusse a prendere in esame anche l'azione dell'acido lattico sui movimenti dello stomaco, cioè che difficilmente si concepisce come un acido abbastanza energico come il lattico, e che si trova presente quasi costantemente nello stomaco, almeno nei primi periodi della digestione, fosse affatto privo di qualche azione sulla sensibilità intrinseca della mucosa gastrica; d'altra parte il Bokai aveva già constatato la sua azione motrice sull'intestino.

Io adoperai delle soluzioni che crescevano progressivamente dall'1 al 5 °/₀₀, e che portava nel solito modo in corrispondenza del palloncino.

Nella *porzione cardiaca* e nel *corpo dello stomaco* i suoi effetti sono evidentemente eccito-motori già alla soluzione dell'1 $^{0}/_{00}$; però la prima risente più facilmente l'azione delle soluzioni deboli. Talvolta al cardias si ha anche un inalzamento del tono fondamentale delle contrazioni; altre volte l'introduzione della soluzione determina delle grosse contrazioni del primo tipo, oppure degli energici movimenti di peristole. Però la sua azione è di gran lunga meno energica di quella dell'*Hcl*.

Nell'*antro pilorico* gli effetti furono incerti; non di rado l'introduzione anche della soluzione al 5 $^{0}/_{00}$ rimase inefficace; altre volte anche per dosi minime l'effetto fu depressivo, e fu seguìto in qualche caso dall'insorgere di contrazioni ampie, regolari, ma di un ritmo relativamente lento. Io non saprei affermare niente di sicuro circa l'azione delle soluzioni di acido lattico sulla motilità dell'antro.

c. Peptone.

Usai delle soluzioni di peptone (della casa Savoury e Moor) all'1 ed al 2 $^{0}/_{0}$. La sua azione si mostrò non solo energica sull'intensità dei movimenti, ma si esercitò anche sullo stato di tonicità della parete muscolare nel senso che dopo l'introduzione di peptone aumentò la linea fondamentale delle contrazioni; non di rado però solo queste subirono un rinforzo. Esso non mostrò di agire diversamente sulle varie sezioni dello stomaco.

Lo studio di queste poche sostanze che prendono parte attiva al processo della digestione, ci ha fornito, specialmente per ciò che riguarda l'*Hcl* un altro esempio del modo diverso di comportarsi degli stimoli nelle varie regioni del ventricolo, facendo più specialmente spiccare l'individualità funzionale che tende ad assumere la porzione pilorica.

d. Stimoli elettrici.

Per lo studio dell'eccitabilità elettrica della mucosa gastrica procedevo nel modo seguente: avevo adattato a due poli opposti del palloncino due elettrodi di rame di circa 8 mm. di

diametro, i quali distavano l'uno dall'altro, quando il palloncino era gonfiato, di circa 5 cm. Quei due bottoni metallici erano in comunicazione, per mezzo di due fili bene isolati che scorrevano lungo la sonda, con una slitta Dubois-Reymond quando io studiava l'azione della corrente ridotta, e con un comune interruttore, quando studiava gli effetti della corrente continua. Un doppio segnale Deprez scriveva il tempo (marcato da un interruttore del Kronecker), l'inizio e la fine dell'eccitazione. L'energia necessaria era fornita da speciali accumulatori, i quali venivano caricati con la dinamo del laboratorio; ognuno di essi aveva una tensione di 1,9 Wolts.

Nell'esame dell'eccitabilità elettrica dello stomaco ho tenuto esatto conto dello stato di funzionalità della parte che esploravo. Le eccitazioni venivano fatte sempre alla distanza di parecchi minuti l'una dall'altra.

A. CORRENTE FARADICA.

a. Regione del cardias.

Quando questa regione si trova in stato di riposo assoluto o relativo, occorre una corrente abbastanza forte per avere un effetto sicuro. Quando adoperavo meno di 3 accumulatori (5,7 Wolts) ho avuto sempre effetti negativi. Con 3 accumulatori (a questa tensione si riferiscono quindi sempre le mie ricerche), con una distanza del rocchetto di 100 mm., ho avuto i primi resultati positivi; in tal caso, quando la parete gastrica è in stato di riposo, si ha una elevazione più o meno marcata dell'ascissa su cui può o no mostrarsi anche qualche oscillazione di secondo ordine. Tale effetto sembra essere indipendente nella sua intensità con la forza della corrente, e cessa col terminare dello stimolo. Aumentando l'intensità di questo, fino ad un certo limite, insieme o senza elevazione del tono si ha l'insorgere di contrazioni più o meno energiche generalmente a seconda della forza della eccitazione adoperata (Fig. 13). Esse possono essere isolate quando la corrente sia più debole e la durata dello stimolo breve, in caso diffe-

rente possono invece presentarsi a gruppi più o meno numerosi. Talvolta si ha un effetto postumo.

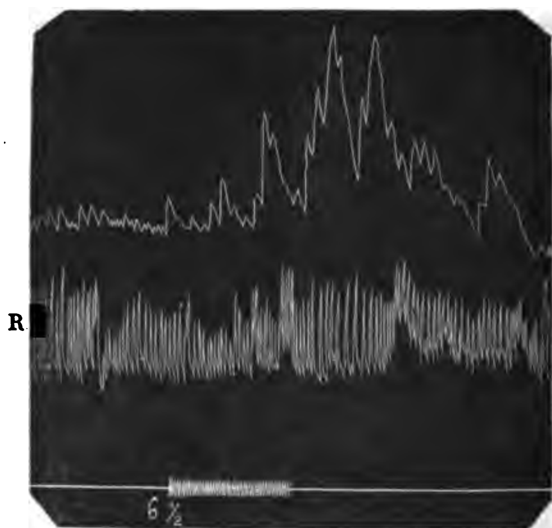


Fig. 13. — Regione del Cardias. Corrente faradica. Distanza del rocchetto 60,5 mm. R. Movimenti respiratori.

Il tempo di reazione riflessa rappresenta ciò che vi può esser di più variabile; esso è strettamente legato all'intensità dello stimolo; in media è di 2″-3″, ma può giungere sino a 4″-5″ se l'eccitazione è molto debole.

Aumentando ancora la forza della corrente, sino alla chiusura del rocchetto, oltre agli effetti precedenti si può avere il vomito. Già avvicinandosi ai 60 mm. di distanza della slitta l'animale accusa malessere e nausea; al cardias si ha il vomito dai 60 ai 50 mm.; mai l'ho ottenuto con una corrente minore di intensità e molto raramente ho dovuto ricorrere ad intensità maggiori. Questo fenomeno, oltre che dai movimenti generali, caratteristici, dall'espulsione di un po' di liquido mucoso dalla bocca e dalla fistola dell'animale, e dai segni di dolore di esso, mi era accusato dal tracciato con una grafica tipica che esprime il comportarsi della pressione intrastomacale durante il vomito e l'influenza che ha su di essa

il breve periodo dispnoico che accompagna quell'atto (Fig. 14). Nella curva di esso però molto difficilmente si potrebbe distin-

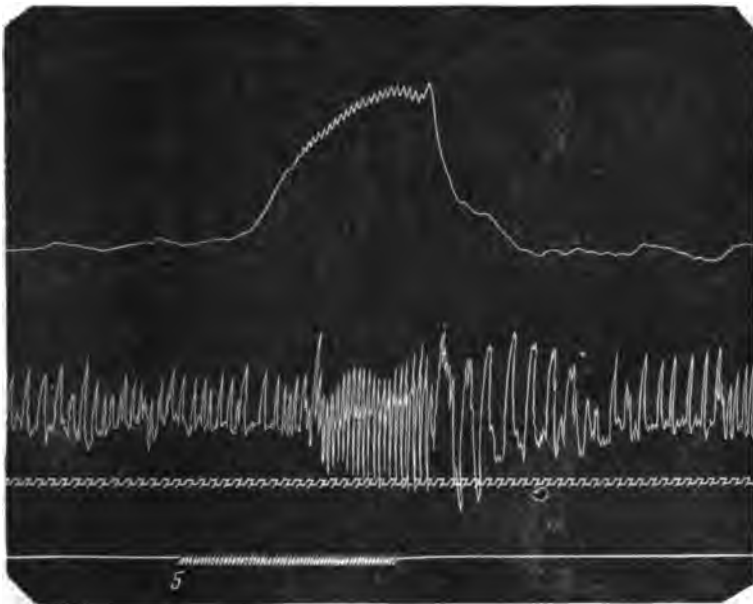


Fig. 14. — Regione del Cardias. Tracciato della pressione intragastrica durante il vomito. Il tracciato inferiore segna i moti del respiro. Distanza del rocchetto 50 mm. Il T. è segnato in 1".

guere ciò che è dovuto alle pareti dello stomaco e ciò che è dato dall'azione dei muscoli addominali. Altre volte il tracciato non è così semplice, l'atto vomitivo si fa in due o più riprese; dopo di esso lo stomaco può tornare in stato di riposo o può compiere una serie di energiche contrazioni.

La durata del tempo di reazione riflessa per il vomito è anche più variabile che per la contrazione che segue allo stimolo più debole. Non riporto delle serie di numeri; dirò solo che esso può raggiungere il limite massimo già dato per la semplice reazione riflessa, ma può anche scendere a 30-40 $^{1}/_{10}$ di 1".

Già il Bulatowich studiando l'azione del vago sul meccanismo del vomito aveva osservato che l'eccitazione del cardias con la corrente faradica può dare quell'atto riflesso.

Quando la regione del cardias è in stato di attività gli effetti sono molto diversi; appena lo stimolo è applicato si nota l'arresto delle contrazioni in atto, unito o no ad un abbassamento della linea fondamentale del tono. Una serie di contrazioni già eccitata da una precedente elettrizzazione può essere inibita da una eccitazione successiva, e viceversa. L'effetto inibitore è sempre molto più pronto di quello eccito-motore, esso impiega talora 15-20 $^1/_{10}$ di 1″. Se si aumenta l'intensità della corrente si ha il vomito come nelle condizioni precedenti.

b. Regione del fondo.

Essa si comporta per le eccitazioni della corrente faradica in un modo abbastanza simile a quello descritto per il cardias; per non fare ripetizioni inutili accennerò più specialmente alle differenze.

Così mentre in questa seconda regione già con una distanza del rocchetto di 100 mm. si poteva avere una reazione evidente, qui occorre invece una distanza di 80-60 mm. Molto difficilmente nel corpo dello stomaco si ha con le eccitazioni deboli quegli inalzamenti lenti della linea dell'ascissa che rappresentano elevazioni nella tonicità della parete muscolare; qui si hanno più facilmente semplici contrazioni, uniche o riunite in gruppi a seconda della durata e dell'intensità dello stimolo. Anche per la regione del fondo vale la regola che se la parte era in stato di riposo al momento della eccitazione si ha una reazione motrice, se invece essa era in movimento si ottiene una diminuzione di esso sino alla cessazione. Aumentando l'intensità della corrente si finisce anche qui per avere il vomito, la cui curva si presenta perfettamente simile a quella ottenuta nella regione del cardias. Però mentre in quest'ultima bastava una distanza del rocchetto di 60 mm. per averlo nella regione del fondo occorre avvicinare la slitta sino a 40 mm.

Dunque la differenza più notevole tra questa e la regione precedente sta in ciò, che nella prima occorre una intensità molto più forte della corrente per ottenere gli stessi effetti;

in una parola, come abbiamo trovato il cardias più sensibile ad altre maniere di eccitazione, di altrettanto lo troviamo più pronto a reagire agli stimoli della corrente indotta.

c. Regione pilorica.

Pochissime volte io sono riuscito ad ottenere con la corrente faradica degli effetti di eccitazione motrice in questa regione. Forse il fatto è da attribuire a ciò che molto raramente ho potuto applicare lo stimolo quando l'antro era in uno stato anche relativo di riposo.

Se si fa passare una corrente adeguata quando i movimenti della regione sono in atto, si ha dapprima un rallentamento nel numero delle contrazioni; queste assumono una forma speciale, mostrano la linea di ascesa come spezzata in due, e talvolta, quando la corrente è debole, assumono quella forma caratteristica di discesa al disotto dell'ascissa che io attribuiva già all'insorgere di movimenti peristaltici. Raramente le correnti superiori alla distanza di 100 mm. hanno un effetto evidente; aumentandone l'intensità, dai 50 mm. di distanza in meno, si hanno effetti di depressione, progressivi col crescere dello stimolo, sino alla cessazione completa delle contrazioni in una linea talvolta intermedia tra l'ascissa e la sommità di esse. Il tempo latente per gli effetti negativi dello stimolo è di 15-25 $^{1}/_{10}$ di 1″. Se si aumenta ancora la forza della corrente si ottiene il vomito. Questo non insorse mai con una distanza del rocchetto superiore ai 30 mm.; non di rado non fu sufficiente nemmeno il porre la slitta a 0. Esso si presentò con i soliti caratteri.

Considerando che nelle altre regioni gli effetti inibitori dello stimolo con la corrente faradica si hanno con una intensità di essa molto minore di quello che occorra per l'antro pilorico, e se si tien conto anche dello stimolo necessario per avere il vomito, bisogna ammettere che in questa parte l'eccitabilità per la corrente indotta è ancor minore di quello che essa non sia al fondo.

B. Corrente continua.

Anche in questo caso ho tenuto esatto conto dello stato di contrazione della parete muscolare. Però mentre la porzione cardiaca e del fondo si prestano benissimo allo studio delle eccitazioni in stato di riposo, le condizioni di moto in cui esso si trova quando si esperimenta, rendono impossibili tali osservazioni nella porzione pilorica. Al contrario presentando quest'ultima un moto ritmico abbastanza regolare, si presta meglio allo studio delle stimolazioni durante le diverse fasi dello stato di attività.

In condizioni di riposo la *porzione cardiaca* e *del corpo dello stomaco* presentano alla scossa di corrente indotta delle reazioni molto simili; le studieremo quindi assieme notando quando occorra le relative differenze.

Il passaggio della corrente (ho adoperata sempre una forza costante di tre accumulatori) tra la scossa d'*apertura* e di *chiusura*, seguitato anche per molto tempo non mi ha mostrato di esercitare effetti visibili sullo stato di motilità dello stomaco.

Tanto all'apertura che alla chiusura del circuito si può osservare, dopo un tempo latente di reazione variabile a seconda di circostanze difficilmente valutabili, ed a seconda della regione, una contrazione di forma, di intensità e di durata variabili. Talvolta si tratta di un moto rapido e breve, altre volte l'onda è lunga e più lenta; l'intensità può variare dal sollevamento appena percettibile alla contrazione più energica. Come apparisce dai tracciati relativi (Fig. 16) la forma, la durata della contrazione, il tempo di reazione latente variano moltissimo; fra la regione del cardias e del fondo però l'unica differenza che mi è stato possibile di determinare riguarda il tempo riflesso, su cui ritornerò tra poco.

Non di rado tanto le eccitazioni di chiusura che di apertura rimangono senza effetto; quando non è così, esse non mostrano sensibili differenze nel modo di agire. Non di rado lo stomaco si presenta immutabile per il corso di diverse stimolazioni anche fatte a diversi minuti di distanza, e poi ad un tratto reagisce positivamente ad ognuna di esse.

Dovrei ora venire a parlare dei fatti che si osservano quando si ecciti la mucosa nelle diverse fasi della contrazione. Preferisco però prima di occuparmi di ciò a riguardo del piloro; la regolarità e l'uguaglianza del ritmo permettono in questa regione di trarre delle conclusioni quasi schematiche.

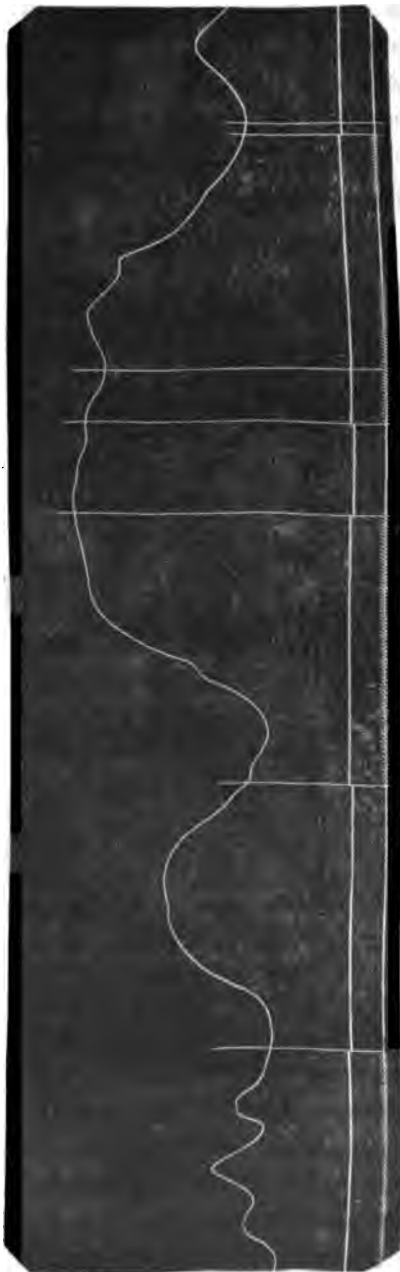


Fig. 16. — Regione del Cardias. Corrente continua. T. $^1/_{10}$ di 1″. (Ridus. $^1/_3$).

Sull'eccitabilità per la corrente continua dell'*antro pilorico* allo stato di riposo non ho potuto tentare esperienze, perchè, come ho già ripetuto, non mi è stato mai possibile di trovarlo in quella condizione.

Se con una corrente di media intensità (sempre però con forza variante dai 3 ai 4 accumulatori) si stimola il piloro nel corso della sua rivoluzione motrice si hanno i seguenti risultati.

L'eccitazione portata durante il corso della fase ascendente della contrazione non ha alcun effetto; solo talvolta può aversi un arresto nel corso di essa, che diventa così quasi abortiva. Eccitando nella prima metà della fase discendente della curva si ha raramente un'azione motrice, la quale con-

siste allora in una piccola contrazione che si sovrappone alla linea di discesa; questo risultato si ha anche con la corrente faradica. Se si stimola nella seconda metà della fase discendente, si osserva abbastanza spesso che la contrazione successiva insorge prima del tempo solito, è in genere più piccola, e vien seguita tosto da una contrazione dai caratteri di quelle normali; è una curva che sembra intercalata (Fig. 15 e 15 *bis*). L'una contrazione seguendo immediatamente al-

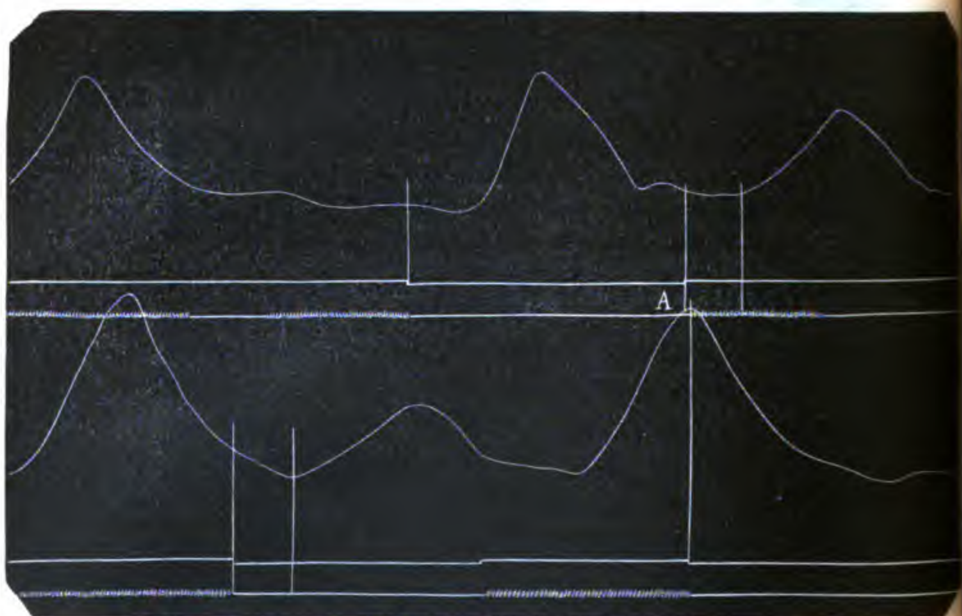


Fig. 15. — Regione del piloro. Corrente continua (T. $^1/_{10}$ di 1'').

(Questa figura si prosegue nella 15 *bis*).

l'altra non si può parlare di pausa, e quindi non si possono tentare stimolazioni ad essa corrispondenti; eccitando nel primo tempuscolo della fase ascendente si nota talvolta che la relativa contrazione è rinforzata.

Il passaggio della corrente tra scossa di chiusura e di apertura non ha effetto evidente sul decorso dei movimenti.

Per ciò che riguarda le *regioni del cardias e del fondo*, che avevamo lasciato un momento in disparte, il giudizio è

più difficile; la varietà nella forma delle contrazioni, il non seguire esse un ritmo anche approssimativamente regolare, induce gravi dubbi sul resultato eventuale di uno stimolo. Ciò vale massimamente per quando si eccita nella fase ascendente della curva di contrazione; è difficile allora il dire se l'eventuale resultato sia effetto della stimolazione portata, dal momento che anche spontaneamente due contrazioni possono presentare caratteri molto differenti tra di loro. L'ordinaria

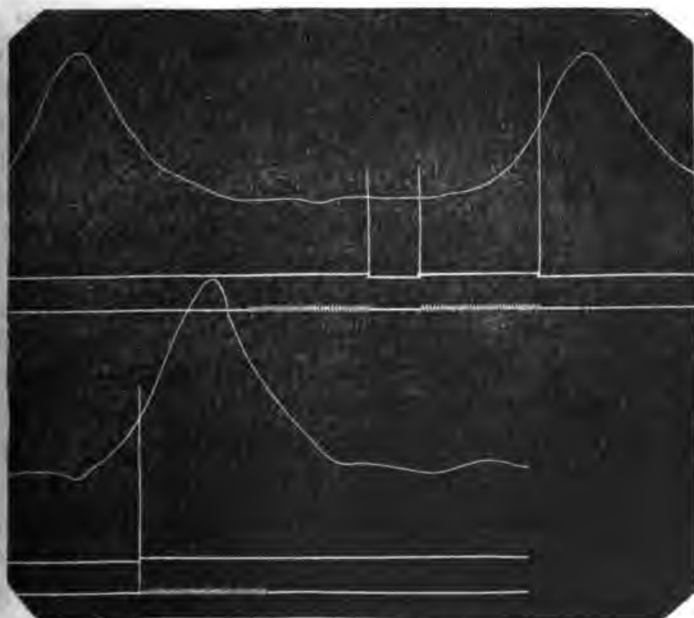


Fig. 15 *bis*. — Regione del piloro.
Corrente continua. (T. $^1/_{10}$ di 1''). (Rid. $^1/_3$).

incostanza dei fatti autorizza però a pensare che nella fase ascendente della curva lo stimolo sia inefficace. L'eccitazione alla sommità di essa, talvolta molto prolungata, è ugualmente senza effetto. Se si stimola appena iniziata la fase discendente si ha dapprima un rilasciamento e quindi una ascesa della curva che può raggiungere il livello primitivo (Fig. 16). Eccitando durante la fase di discesa si può avere una contrazione che può essere anche maggiore della precedente.

La forma e l'intensità della reazione non sono in un rapporto fisso con la forza dello stimolo ed il momento della eccitazione.

Tra l'una e l'altra contrazione, ed in queste regioni gli intervalli sono molto lunghi, la scossa agisce nel modo descritto per lo stato di riposo.

C. Tempo riflesso di reazione.

Per la determinazione del tempo riflesso mi servivo dell'apparato che avevo in uso per l'eccitazione elettrica. Mi ero assicurato della sensibilità di esso relativamente al tempo di trasmissione del movimento di reazione nel seguente modo; uno dei fili conduttori terminava in uno dei bottoni eccitatori che erano ai lati del palloncino; l'altro filo era unito ad un elettrode metallico; il contatto ed il tempo erano scritti da un segnale Deprèz; riempivo il palloncino come quando era nello stomaco, e bastava allora toccare leggermente il bottone coll'elettrode per avere la chiusura del circuito e la registrazione del lieve movimento comunicato; mi sono persuaso così che il tempo perduto nella trasmissione rappresenta una frazione di centesimo di secondo veramente trascurabile di fronte alla lunghezza del tempo riflesso dello stomaco.

Il tempo, in $^1/_{10}$ di 1″, era marcato da un interruttore del Kronecker.

In ciascuna delle tre regioni in cui per comodo di studio ho diviso lo stomaco, il tempo riflesso presenta delle forti variazioni da momento a momento della eccitazione, tali da giungere sino a diversi $^1/_{10}$ di 1″. Perciò un valore medio ed approssimativo di esso non può aversi che da una serie molto estesa di determinazioni, quale sono stato costretto a fare, appena accortomi della variabilità delle cifre. Non riporto qui tutte le esperienze per esteso; riassumo in un dato medio i valori ottenuti:

Regione del cardias	— Tempo riflesso —	23	$^1/_{10}$ di 1″
» del fondo	» »	16	» » »
» dell'antro pilorico	» »	24	» » »

Come si vede il tempo riflesso di reazione ha una distribu-

zione diseguale nelle diverse sezioni del ventricolo; l'antro pilorico lo ha un po' più lungo che il cardias, questo di molto maggiore che il fondo.

Volendo riassumere in poche parole i risultati ottenuti circa l'azione degli stimoli elettrici sulla parete interna del ventricolo, si può conchiudere quanto segue. Quando le regioni del cardias e del fondo sono in stato di riposo la corrente faradica provoca dapprima un inalzamento del tono (molto più spiccato nella porzione cardiaca), poi delle contrazioni semplici e dei veri movimenti peristaltici a seconda dell'intensità e della durata dello stimolo; se l'eccitazione sorpassa una certa forza, si ha reazione generale da parte del cane ed il vomito. Quando quelle due regioni si trovano già prima dello stimolo in stato di movimento, al passaggio della corrente questo diminuisce sino alla cessazione completa, con o senza diminuzione dello stato di tonicità delle pareti; anche in questo caso, quando lo stimolo ha raggiunto una certa forza, si ha il vomito. Tra quelle due parti dello stomaco esistono le seguenti differenze; occorre una intensità della eccitazione minore al cardias sia per avere il primo effetto motore che il vomito; di più in esso la reazione motrice è più energica. Per ciò che riguarda la corrente continua, se la parte esplorata, sia essa il cardias od il fondo, è in stato di riposo, si ha una contrazione semplice, di forma, di durata e di intensità variabile; se nel tempo che un movimento è in atto si fa una stimolazione nella fase ascendente, verosimilmente l'effetto è nullo; se si eccita alla sommità della curva, i resultati sono negativi; se invece lo stimolo si porta quando inizia la fase discendente, o nel decorso di essa, si ha una reazione talvolta molto piccola, talvolta rappresentata invece da una nuova contrazione più o meno energica, che interrompe la discesa della curva. Trascurando anche i resultati dubbî riguardanti la prima parte della fase ascendente, che per analogia con quanto si osserva nel piloro si può supporre che si comporti come questo, si può affermare che nel decorso della curva di contrazione delle regioni del fondo e del cardias esiste certamente una fase re-

frattaria all'eccitamento, rappresentata dall'ultima porzione della contrazione e dalla sommità della curva stessa. Il tempo di reazione riflessa è molto più lungo alla porzione cardiaca del ventricolo che nel corpo di esso.

Per l'antro pilorico, il non aver mai potuto sperimentare quando esso si trovava allo stato di riposo, non mi permette di tirare delle conclusioni assolute sulla sua eccitabilità in quelle condizioni; effetti eccito-motori li ottenni nei varî casi in cui quella regione era in uno stato minimo di movimento. Se però essa si stimola con la corrente faradica quando è in moto, si ha un effetto deprimente evidentissimo, che giunge sino alla cessazione completa della contrazione. Aumentando ancora l'intensità della corrente, in un grado maggiore di quello che occorra per il fondo, si ha il vomito. Riguardo alla corrente continua, eccitando lungo il decorso della curva di contrazione, si ha che nella fase ascendente lo stimolo rimane inefficace; raramente la contrazione si interrompe al momento del passaggio della corrente. Eccitando nella fase discendente, lo stimolo si mostra senza effetto nella prima metà del suo decorso (talvolta si ha una lievissima contrazione); nella seconda metà la corrente agisce promuovendo una contrazione più ravvicinata del solito, minore di altezza, e seguìta tosto da un'altra di intensità normale; è come un movimento intercalato tra due curve ordinarie. Anche all'antro pilorico abbiamo dunque una fase refrattaria in condizioni simili a quella già osservata per le altre due regioni. Il tempo di reazione riflesso è qui un po' più lungo che nella sezione del cardias.

Considerando un po' più a fondo la cosa è facile l'accorgersi che relativamente allo stato funzionale dell'organo la corrente faradica e la galvanica agiscono allo stesso modo; quando la parete muscolare è allo stato di riposo — sia esso assoluto o relativo alla fase di contrazione (parte discendente della curva) — ambedue ne eccitano il movimento; se questo è già in atto al momento della stimolazione (successione ritmica di contrazione o fase ascendente d'una di esse) essa riesce inefficace od ha un effetto deprimente; la differenza tra il modo di agire

delle due forme di corrente è relativa alla qualità ed alla durata dello stimolo, non alla natura della reazione. Perciò quando l'impulso intrinseco è partito e la muscolatura ne esplica l'attività sotto forma di contrazione semplice o ritmica, se si interviene con uno stimolo esteriore, questo o resta neutralizzato dal primo od interferisce con esso elidendone l'effetto utile. È dunque nelle proprietà funzionali dell'organo che risiede il determinismo del suo modo di reagire agli stimoli elettrici.

In un'altra parte del mio lavoro ho paragonato il movimento ritmico regolarissimo ed uniforme dell'antro piloro a quello del ventricolo di un cuore di anfibio o di rettile; tenendo conto dei fatti ora presi in esame il parallelo può estendersi dalle apparenze dinamiche alle attività intrinseche funzionali e può comprendere oltre che l'antro anche le altre sezioni dello stomaco. Infatti i fenomeni risultanti dalle stimolazioni con le scosse d'apertura e di chiusura lungo il decorso della curva di contrazione ricordano perfettamente quelli che si hanno in condizioni uguali nel ventricolo del cuore: le stesse fasi refrattarie, gli stessi periodi di eccitabilità, il medesimo modo di reagire durante questi ultimi. Senza spingere tant'oltre il paragone, il che ciascuno del resto può far da sè, a noi basta di constatare come in ambedue gli organi quei fatti presentino una somiglianza che confina con l'identità, non priva d'interesse in quanto che allarga quella cerchia di specificità che si era fatto di essi attorno al cuore, e seconda le vedute moderne che tendono a riportare le proprietà apparentemente individuali di esso a quelle generali del tessuto muscolare; e l'importanza di quei fenomeni si accresce ancora di più in quanto illuminano le condizioni funzionali delle attività motrici dello stomaco.

Terminato qui lo studio del modo con cui lo stomaco reagisce alle varie impressioni che lo stimolano dalla sua superficie mucosa, mi si potrebbe forse osservare che trascinato dallo studio dell'organo, io ho trascurato quello della funzione

specifica, se radunando le sparse fila delle osservazioni non tentassi di legarne la multiforme varietà al determinismo delle attività che normalmente vi si compiono con quella coordinazione che i fisiologi hanno più spesso intuita che dimostrata.

Noi abbiamo già veduto come lo studio dei movimenti delle singole porzioni dello stomaco ci abbia appreso, in specie per ciò che riguarda la regione pilorica, delle note differenziali molto caratteristiche. Non avrà sorpreso quindi, nel corso dell'esposizione dei risultati ottenuti con i varî stimoli, l'aver dovuto constatare come la distribuzione della eccitabilità sulla superficie interna dello stomaco non sia solamente soggetta a variazioni quantitative, ma come per certi stimoli, tra le porzioni del cardias e del fondo da una parte e l'antro pilorico dall'altra esistano delle differenze così spiccate che si avvicinano molto all'antagonismo; altre specie di eccitazioni invece agiscono ugualmente sui diversi segmenti. Vedemmo così come l'*HCl* ecciti i movimenti della porzione cardiaca e del fondo e come deprima quelli della porzione pilorica, come certi stimoli meccanici determinino un disturbo del movimento ritmico uniforme dell'antro provocando in esso l'insorgere di forme motorie speciali, mentre eccitano quello delle due prime porzioni, ecc. D'altra parte, e ciò non contribuisce meno ad imprimere alla sensibilità intrinseca del ventricolo delle caratteristiche individuali, alcuni stimoli, tali il termico e l'elettrico agiscono ugualmente, rispetto alla qualità della reazione, ovunque siano applicati. Rispetto alla qualità — ho detto, perchè se andiamo a saggiare nelle varie parti dello stomaco l'eccitabilità per quegli stimoli che hanno un'azione generale, noi troviamo che essa è inegualmente distribuita sulla sua superficie. Le differenze, come abbiamo veduto, sono notevoli, e, ciò che impedisce di affermare che nello stomaco l'una parte è più e l'altra è meno eccitabile, esse non sono ugualmente distribuite per ogni genere di stimoli; così mentre, p. es., la regione del cardias è la più sensibile a quelli elettrici, l'antro pilorico — il che non mi permise mai di poterlo studiare allo stato di riposo — è la porzione che risente maggiormente lo stimolo della distensione meccanica.

Dunque in rapporto con la diversità della funzione motrice esiste sulla superficie del ventricolo una distribuzione della eccitabilità che, rimanendo solo quantitativa per ciò che riguarda le regioni del cardias e del fondo (e vedemmo anche come queste due parti avessero funzioni motrici simili), assume nella porzione dell'antro delle note differenziali qualitative e presso che antagonistiche.

La lunghezza del tempo riflesso, maggiore verso gli orifici e più ancora attorno al pilorico, ci dice come attorno ad essi lo stomaco raccolga le sue proprietà di riscontro e di regolazione.

Che il ventricolo non dovesse essere un' unità sensitiva e motrice era stato già intuito dagli antichi osservatori; essi colpiti dalla perfetta sinergia dell'azione motoria e della funzione chimica del processo digestivo, e tenendo conto di certi fenomeni speciali — così, p. es., del rigettare periodico e normale che fanno certi uccelli da preda delle parti più difficilmente digeribili dell'alimento, dalla permanenza anche per anni di corpi solidi nello stomaco, ecc. — per rendersi conto di tutto ciò assegnarono all'orifizio pilorico una specie di arbitrio, una facoltà di scelta sulle sostanze che lo attraversavano. Questo concetto puramente teleologico trovò facilmente degli oppositori, non essendovi nessun dato diretto di osservazione o di esperimento che lo suffragasse. Altri autori allora, ed anche moderni, parlarono vagamente di proprietà selettive dello stomaco in genere, partendo anch'essi dalla necessità di ammettere qualche cosa di simile per spiegarsi la coordinazione tra funzioni chimiche e motrici di esso.

Questo concetto rimase sempre allo stato di ipotesi, e fu quindi trascurato dalla maggior parte dei fisiologi. Imbattutomi in esso durante lo studio della parte storica dell'argomento, a me non parve privo di interesse il raccoglierlo come rappresentante una intuizione vaga e generica dei fatti che io andavo osservando e che mi portavano necessariamente ad ammettere nelle varie porzioni dello stomaco un differenziamento funzionale che regolasse il decorso motorio dell'atto digestivo.

Volendo esprimere in una forma descrittiva il rapporto che può legare le osservazioni da me compiute al determinismo dei movimenti dello stomaco ed alla coordinazione loro con la funzione chimica della digestione, essa può esser raffigurata nel modo seguente.

Gli alimenti riempiono il ventricolo; essi, a parte la loro composizione chimica e la temperatura, che ordinariamente intervengono ben poco a modificare l'andamento delle funzioni motrici del ventricolo, ne distendono più o meno le pareti. Lo stiramento che subiscono perciò la mucosa e la tonaca muscolare — l'una in via riflessa, l'altra forse direttamente — costituisce, come abbiamo veduto, uno dei fattori più attivi delle contrazioni delle pareti; questo fatto ci porge l'occasione di stabilire un'altra analogia col cuore, infatti il riempimento e la distensione ne rappresentano uno degli stimoli più efficaci. Gli alimenti contengono delle parti solide e semisolide, specialmente in quegli animali che masticano poco o punto, le quali trasportate dai movimenti successivamente a contatto con le varie parti della mucosa, contribuiscono, nel modo che abbiamo osservato a promuovere i moti della porzione cardiaca e del fondo. Intanto la presenza degli alimenti non interessa solo le attività meccaniche del ventricolo, anche le funzioni chimiche sono eccitate, e vien secreto in abbondanza l'acido cloridrico, il quale come abbiamo visto ha una energica attività motrice sui movimenti delle pareti. Se a questi stimoli si aggiunge l'azione tonica ed in parte motoria dei peptoni, che sopravviene coll'avanzarsi del processo digestivo, ed ordinariamente quella dell'acido lattico, noi abbiamo di che spiegarci come insorgano e come si mantengano i movimenti della porzione maggiore dello stomaco.

Per l'antro pilorico le cose procedono diversamente. Gli alimenti che vanno a riempire quella regione distendendola, ne eccitano bensì le contrazioni che tenderebbero a farli progredire verso l'orifizio del piloro, ma essi sono imbevuti d'acido cloridrico, contengono delle parti solide, e la prima influenza motrice, come risulta dalle esperienze riportate, viene non

solo neutralizzata dalle altre proprietà del contenuto, ma queste determinano inoltre quei speciali movimenti, che noi abbiamo interpretato come antiperistaltici, i quali riconducono il bolo alimentare nel corpo dello stomaco.

Probabilmente quelle condizioni che nell'antro determinano effetti opposti, e più precisamente, antagonistici a quelli indotti nel resto del ventricolo, producono anche la chiusura dell'orificio pilorico; le esperienze di Pfungen e di Hirsch sono molto dimostrative a questo riguardo.

In questo modo i movimenti dell'antro pilorico contribuiscono alla circolazione degli ingesti che vanno chimificandosi, circolazione necessaria perchè avvenga il contatto delle varie porzioni di essi con i succhi digestivi.

Ad un certo punto della digestione però le cose cambiano di aspetto; le parti solide degli alimenti sono quasi del tutto disciolte od almeno la loro azione meccanica di contatto è molto diminuita, l'acidità del chimo per ciò che riguarda la presenza di *HCl* e di acido lattico liberi va scomparendo, ed allora mentre l'insieme del bolo mantiene col suo volume l'eccitazione dovuta alla distensione, e che è bastante a produrre i movimenti del corpo dello stomaco che spingono il chimo nell'antro, le contrazioni di questo cambiano di forma, abbandonano il tipo peristaltico, ed assumono l'andamento continuo ritmico, sistolico, che ne promuove l'avanzamento nel duodeno; nello stesso tempo la contrazione dello sfintere dell'antro che ostacola il movimento retrogrado del contenuto, come una valvola, e l'aprirsi dell'orificio pilorico ne permettono il movimento progressivo. Siccome i moti dello sfintere dell'antro e delle pareti di questo e l'apertura dell'orificio avvengono contemporaneamente, si ha così l'uscita del chimo a piccoli getti, ritmicamente. Lo stomaco si svuota con una contrazione sistolica che ricorda anche nei particolari il fenomeno analogo del cuore.

Questo insieme di fatti fondato sulla osservazione sperimentale, se da una parte rischiara non poco il determinismo dei movimenti del ventricolo in quanto essi si coordinano all'atto

digestivo, toglie all'ipotesi della facoltà selettiva la nebulosità di concetto astratto, e mentre ne riduce la misteriosa essenza ad un meccanismo relativamente semplice, stabilisce in modo esatto quali porzioni dello stomaco, ed in qual modo, ne adempiano le funzioni.

Io credo di essere in grado di potere affermare che l'andamento sinergico delle attività motrici e chimiche del ciclo digestivo è determinato da un congegno di autoregolazione, che dalle qualità meccaniche e chimiche degli alimenti e del chimo trae gli impulsi eccito-motori e coordinativi necessari.

Ma lo studio della localizzazione topografica delle intime proprietà sensitive e delle attività motrici dello stomaco, oltre che ad apprenderci in qual modo delle funzioni talora antagonistiche possano coordinarsi per il raggiungimento del maggior effetto utile, potrà esserci di grande vantaggio nel ricercare di qual natura esso sia, e dove risieda il meccanismo autoregolatore che presiede alla intelligente distribuzione del lavoro, quale si effettua, come del resto in tutti gli altri apparati dell'organismo, anche in quel viscere.

Sarà però meglio, prima di affrontare questo problema, lo studiare quali siano le proprietà e le correlazioni innervative del ventricolo.

III.

L'innervazione estrinseca dello stomaco.

Come è noto, il ventricolo riceve due ordini di nervi, il decimo paio ed i due splancnici, i quali ultimi vanno a formare il plesso celiaco da cui parte un certo numero di filetti nervosi per lo stomaco; le diramazioni secondarie di tutti questi nervi vanno a terminare in plessi gangliari i quali sono distribuiti in gran parte tra le due tonache muscolari, in minor parte al disotto della mucosa.

Ciascuno di quei due ordini di nervi estrinseci ha la sua storia.

Per il vago una serie non indifferente di autori negò a quel paio di nervi qualunque influenza motrice sullo stomaco; tra questi sono Magendie, Bidder e Schmidt, Donders, Schiff. Essi videro permanere i movimenti del ventricolo dopo il taglio dei pneumogastrici.

Un' altra dottrina, come la precedente troppo assoluta nelle sue affermazioni, sostenuta principalmente dal Rawitsch, Milne-Edwards, Müller, Longet, ammette che alla vagotomia doppia segua la paralisi dei movimenti dello stomaco.

Allo stesso modo per il simpatico, alcuni (Müller, Oehl, Longet, Budge, Schiff) gli negarono qualunque influenza sulla motilità gastrica, altri gli attribuirono proprietà innervative alquanto differenti nel loro significato e che passeremo tra poco in esame.

Non meno discordi sono le ricerche più recenti; così il v. Braam-Houckgeest considera il vago come nervo motore per lo stomaco, lo splancnico come nervo inibitore; per ciò che riguarda il pneumogastrico i risultati del v. Braam-Houckgeest furono confermati dal Mayer, dal Russo-Giliberti e dal Bastianelli. Il Goltz invece era portato a conchiudere dalle sue esperienze sulla rana che il vago è un nervo inibitore dei movimenti dello stomaco.

Col Marcacci inizia la dottrina che ha avuto sino al giorno d'oggi il maggior numero di sostenitori; egli affermò che il pneumogastrico ed il vago sono dei nervi misti motori ed inibitori (gastro-motori e gastro-dilatatori). Alle stesse risultanze, salvo poche variazioni ed alcune aggiunte, vennero poi l'Openkowski e la sua scuola, il Bechterew e Mislawski, il Dobbert, il Wertheimer, il Contjean, il Morat ed il Doyon.

Le mie osservazioni sulla innervazione estrinseca dello stomaco sono troppo scarse perchè esse possano formare il punto di partenza di un giudizio abbastanza fondato sulla questione. La ristrettezza del tempo mi ha impedito disgraziatamente di

compiere le parti, forse più interessanti, della ricerca metodica che mi ero proposta, tali lo studio delle varie eccitabilità dopo il taglio del vago e del simpatico, l'osservazione dei movimenti nelle varie regioni in rapporto con l'eccitazione dei monconi periferici e centrali di quei nervi, ecc. Mi riserbo di compiere al più presto queste ricerche. Avrei aspettato a riunire tutti insieme i varî risultati, se lo studio anche parziale dei fenomeni di deficienza non mi avesse già fornito dei dati non meno inattesi che importanti, e di tal natura da poter esser fatti oggetto anche di una esposizione separata.

Io ho compiuto le mie ricerche su quattro cani provvisti di fistola gastrica, quelli che maggiormente mi avevano servito nelle precedenti esperienze, animali che io manteneva in vita da qualche mese, robusti, in ottime condizioni generali, e dei quali conoscevo benissimo il modo di comportarsi dei movimenti del ventricolo in condizioni normali.

Essendo il numero dei cani che io avevo a disposizione insufficiente ad uno studio comparativo sull'azione del vago destro e sinistro, fu fatto su due animali il taglio di ambedue i pneumogastrici, per avere almeno un dato sommario. I cani così operati vissero due giorni, avendoli io sacrificati quando le loro condizioni generali andavano aggravandosi. Essi presentarono i soliti fenomeni caratteristici da parte dell'occhio, del respiro e del cuore. Dava loro a mangiare dalla fistola per evitare le lesioni polmonari *ab ingestis*. Dopo 6-7 ore io trovava lo stomaco, come al solito, vuoto. Uno di quei cani presentò il giorno seguente all'operazione un odore speciale che partiva dalla fistola, disgustosissimo, che non aveva niente di comune col solito odore delle putrefazioni gastriche e che il Contjean pure notò nei suoi cani vagotomizzati. Esso si ha anche quando lo stomaco è vuoto ed è stato ripetutamente lavato.

Registrando i movimenti del ventricolo col solito metodo, ben poco di diverso mi fu dato di osservare dal tipo di contrazione che io ero solito a trovare prima dell'operazione. Due differenze sole notai: — che a cagione del disturbo respira-

torio il tracciato accusa più distintamente, in specie allo stato di riposo, le variazioni passive della pressione che sono impresse allo stomaco dai movimenti del respiro — e che le contrazioni mi parvero talvolta aver perduto un po' della loro intensità. Del resto i singoli movimenti conservavano gli abituali caratteri. I miei risultati concordano in fondo con quelli ottenuti dalla maggior parte di coloro che hanno eseguito la doppia vagotomia. Io li ho accennati specialmente per metterli in riscontro con quelli ottenuti facendo l'estirpazione del plesso celiaco.

Questa operazione è stata compiuta su due cani; essa, come tutti gli atti operativi precedenti, era eseguita sotto la guida del mio illustre Maestro il Prof. Fano. Il metodo era il seguente: l'animale veniva fissato sull'apparecchio in posizione dorsale, un po' volto sul fianco destro; si preparava il fianco sinistro con tutte le più scrupolose regole antisettiche e si procedeva alla cloronarcosi. Quando il cane era ben tranquillo si faceva un taglio che andasse dal bordo costale inferiore sin quasi alla spina iliaca anteriore-superiore. Si apriva il peritoneo, si spingevano in alto con una garza ben calda e bagnata in una soluzione normale di *Na Cl* già bollite, e si andava alla ricerca del rene; facendo punto di partenza al polo superiore di esso, ci si spingeva ancora verso la linea mediana ed in alto fino a raggiungere i rami arteriosi del tronco celiaco, tra i quali con un po' di pazienza si riusciva a trovare i gangli del plesso nervoso, ed alla parte superiore di questo i rami che vanno allo stomaco. Si faceva una dilacerazione ed una estirpazione le più diligenti, si lavava accuratamente, si richiudeva la ferita peritoneale, poi la muscolare con duplice strato di sutura e quindi si ricuciva la pelle.

In questi due cani studiai i fenomeni di deficienza registrando i movimenti dello stomaco col solito metodo. Riporto in breve il diario di essi esponendo insieme le osservazioni che mi porsero l'occasione di compiere.

Cane I. — 29 Giugno 1896. — Grosso cane terrier scozzese del peso di Kg. 18,630. Operato di fistola gastrica il 16 Gennaio dello stesso anno. Si procede, nel modo già descritto, alla estirpazione del plesso celiaco. Al secondo giorno l'animale è alquanto rimesso delle conseguenze dell'operazione e si cominciano le osservazioni, le quali sono ripetute due volte al giorno. I giorni seguenti le condizioni locali è generali del cane furono eccellenti. Il 3 Luglio si fa la doppia vagotomia al collo, ma al mattino seguente l'animale si trova morto. Alla necroscopia si notò che la ferita addominale era riunita per prima intenzione, ed il plesso celiaco era stato asportato in totalità; solide aderenze ne occupavano il posto. Nelle altre parti dell'organismo non fu possibile trovare alcun dato che giustificasse la morte quasi subitanea. Essa fu dovuta forse a paralisi cardiaca.

Cane IV. — Cane da caccia giovane e robusto del peso di Kg. 21,300. Operato di fistola gastrica il 26 Febbraio 1896. Si fa l'estirpazione del plesso celiaco l'8 di Luglio. L'animale presentò un decorso postoperatorio favorevole come nel giorno precedente. Il giorno 10 dello stesse mese si fa la recisione dei vaghi al collo. Il cane presentò i noti disturbi dal lato del respiro del cuore e dell'occhio; fu sacrificato il giorno 12 Luglio.

Mentre che per il taglio dei vaghi la forma e l'andamento dei moti del ventricolo non si alterano in una forma molto rilevabile, dopo il taglio del plesso celiaco si ha l'insorgere di movimenti peristaltici alquanto diversi nel loro decorso da quelli che io avevo avuto luogo di osservare nel lungo corso di esperimenti sull'animale in condizioni normali.

Adoperando il solito metodo ebbi costantemente a notare come nell'*antro-pilorico* le singole contrazioni pur conservando il loro aspetto caratteristico invece di seguirsi, come è abituale in quella regione, sulla stessa linea di ascissa presentavano un decorso ascendente dapprima piuttosto rapido (per le prime 4-5 contrazioni), quindi seguiva una specie di appiattimento della curva fondamentale, che comprendeva a sua volta una piccola oscillazione, e che era data da 6-7 delle solite contrazioni; seguivano quindi 1-2 movimenti molto energici, del tipo dei peristaltici, e che riportavano l'ascissa al livello primitivo. A questo punto ricominciava un altro gruppo di moti della parete dell'antro pilorico che decorrevano, in rapporto alla forma ed al tempo, nella identica guisa dei precedenti, e così di seguito per tutto il tempo che ne durava la re-

gistrazione — talvolta più di 1 ora (Fig. 17). L'intero gruppo aveva la durata di 1',25"-2',50".

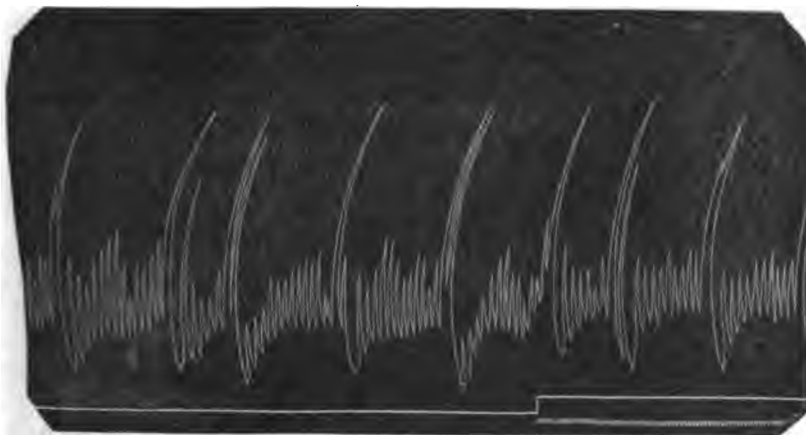


FIG. 17. — Regione pilorica. Cane a cui si è estirpato il plesso celiaco. Ogni divisione del tempo comprende 5". (Riduz. 1/3).

Nelle *regioni del cardias e del fondo* notai pure una diversità profonda del tipo di movimento da quello normale. Si aveva anche qui la formazione di gruppi dati da una semplice elevazione del tono della parete gastrica, abbastanza intensa, più rapida al suo inizio, poi appianantesi e che seguitava in una ondulazione secondaria da cui iniziava una serie di contrazioni sempre più energiche, talvolta semplici, talvolta peristaltiche, del tutto simili alle normali, che terminava in uno o due moti di questa seconda forma,

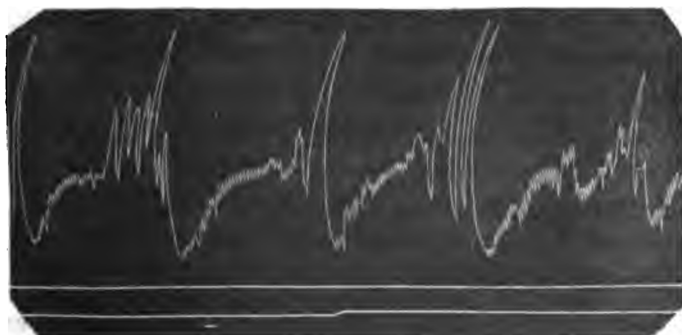


FIG. 18. — Regione del Cardias. Cane al quale si è estirpato il plesso celiaco. (Riduz. ad 1/8).

i quali riconducevano l'ascissa al livello primitivo (Fig. 18 e 19). Ogni ciclo motorio impiegava nel compiersi 2',50" in media.

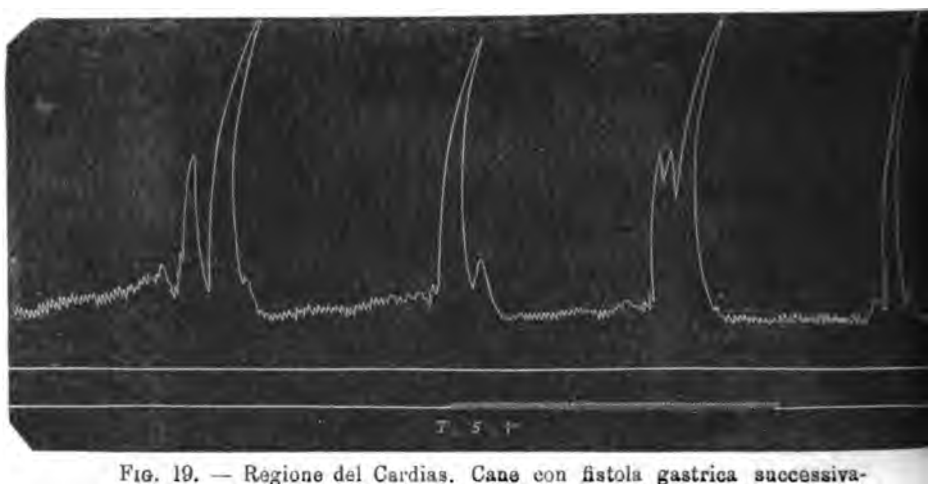


Fig. 19. — Regione del Cardias. Cane con fistola gastrica successivamente operato di estirpazione del plesso celiaco e del taglio dei vaghi. Ogni divisione del T. comprende 5". (Riduz. ad 1/3).

Dunque l'estirpazione del plesso celiaco rivela nel cane l'insorgere di forme periodiche dei movimenti dello stomaco, risultanti dall'aggruppamento e dalla combinazione di contrazioni semplici, di moti peristaltici, e di oscillazioni del tono, che si costituiscono in gruppi succedentisi in modo uniforme e regolare.

Questi fatti non si osservano mai in condizioni normali; essi sono modificati ma non aboliti dal taglio dei vaghi, almeno per quanto risulta dalle due sole esperienze che mi è stato possibile di compiere.

Dunque mentre i risultati ottenuti col taglio del vago concordano con quelli della maggior parte degli autori, quelli spettanti al simpatico rappresentano qualche cosa di inaspettatamente nuovo. Molte considerazioni si affacciano alla mente se si tenta di interpretare questi fenomeni; ma io credo che mancherebbe ad esse una base molto necessaria di giudizio prima che si potesse ripetere e protrarre più a lungo le esperienze, eccitare i monconi del vago e del simpatico durante quei movimenti, ed avere delle nozioni ben sicure sull'ecci-

tabilità delle varie sezioni del ventricolo sottratte in modo parziale o totale all'influenza della sua innervazione estrinseca, ricerche queste che mi propongo di istituire al più presto. Riserbo quindi ad allora le considerazioni che in questo momento avrebbero solo un valore soggettivo.

Contentandosi solo di far dei raffronti, senza uscir fuori dal parallelo già iniziato tra stomaco e cuore, non è possibile disconoscere la somiglianza relativa che presentano queste forme periodiche, specialmente dal lato della successione regolarissima dei gruppi e delle curve della linea fondamentale delle contrazioni, con le oscillazioni del tono che il Prof. Fano osservò nelle orecchiette dell'*Emys Europaea*, e con i movimenti periodici che altri sperimentatori trovarono nel cuore di rana posto in condizioni speciali di esame.

Se fosse lecito di trarre delle conclusioni per analogia, e spesso non si può fare altrimenti, potremmo conchiudere che il taglio del simpatico ha depresso le attività motrici dello stomaco, sia nel loro fondamento intrinseco, che in quello che si deve agli stimoli esteriori, probabilmente perchè ha portato per conseguenza una alterazione nel ritmo del suo metabolismo. Uno sguardo ai miei tracciati dimostra le diverse fasi di questa evidente influenza nutritiva dei centri nervosi estrinseci sulle pareti gastriche e quindi sulla loro attività motoria. In condizioni normali la funzione è ritmica e la linea di tonicità alta e costante, per lesioni leggiere la funzione è leggiermente periodica e la linea di tonicità presenta delle oscillazioni, per gravi lesioni la linea di tonicità si mantiene costantemente molto depressa e la funzione motoria è nettamente periodica. Difficile sarebbe trovare un esempio più evidente che si accordasse con quelle dottrine sui rapporti dell'eccitabilità e dell'automatismo che in varie forme vennero svolte da questa nostra Scuola.

Termino, sempre restando nella questione della innervazione periferica del ventricolo, con una constatazione di fatto ed una considerazione che a me non sembra fuori di proposito. Vedemmo come gli autori che studiando gli effetti della ecci-

tazione elettrica dei monconi periferici del vago e del simpatico tennero esatto conto dello stato di funzionalità dell'organo, osservarono costantemente come quando esso è in istato di riposo si abbia un effetto eccito-motore, mentre quando lo stimolo si fa a stomaco in movimento si ha un effetto depressore sino all'arresto. Ma l'identificare, come fecero certi autori, questi fatti con le azioni che normalmente esercitano quei nervi, a me sembra inesatto; sarebbe come fare la stessa cosa dello stimolo elettrico e dell'impulso nervoso che corre lungo quelle vie di trasmissione, sarebbe come negare ai centri da cui esse originano ogni attività specifica. E ciò che mette molto in sospetto a questo riguardo è che le stimolazioni elettriche dei tronchi periferici del ventricolo hanno lo stesso effetto delle eccitazioni elettriche che si portano sulla mucosa gastrica; anche qui quando si stimola ad organo in riposo si ha azione eccito-motrice, quando esso è in movimento si ha l'arresto. Ciò induce a pensare che gli uni e gli altri effetti siano un resultato delle attività funzionali dei plessi gangliari dello stomaco; infatti tanto eccitando i tronchi periferici del vago e del simpatico, che elettrizzando la mucosa, non si fa altro che portare uno stimolo sui centri nervosi intrinseci del ventricolo, il quale stimolo viene da essi elaborato e coordinato nella reazione che produce, a seconda delle proprietà specifiche che essi posseggono e del momento funzionale in cui sono colti. Ma con ciò hanno ben poco che vedere gli impulsi nervosi che normalmente corrono dallo stomaco ai centri e viceversa.

Anche questa quistione mi propongo di prendere in esame nelle future esperienze sulla innervazione estrinseca del ventricolo.

Giunto al termine di queste ricerche non sarà vano volgere uno sguardo al cammino percorso ed osservare di quanto mi sono avvicinato alla meta che mi proponevo avviandomi in esso.

Primo scopo delle mie osservazioni fu di stabilire, valendomi

del metodo grafico, quale fosse il tipo dei movimenti dello stomaco, e di studiarne la continuità e le variazioni nelle sue diverse parti. Come le osservazioni isolate e contrastate di alcuni sperimentatori facevano sospèttare, il ventricolo non presenta ovunque la stessa forma di movimenti. Molto simili nelle regioni del cardias e del fondo — dove si hanno le contrazioni semplici, irregolari, unite o no a variazioni incostanti dello stato di tonicità delle pareti muscolari, e moti più complessi, più uniformi, simili a quelli peristaltici della porzione più lunga del tubo digerente (peristolici) — essi assumono in condizioni ordinarie nell'antro pilorico una forma caratteristica, costituita da un seguito ritmico, regolarissimo, di contrazioni paragonabili ad un moto di sistole e di diastole; anche qui può comparire in date condizioni sperimentali un movimento dal decorso peristaltico nella forma, ma che procede in senso inverso di quello che si ha nelle due prime regioni.

Vedemmo come questi fenomeni motori non traggano la loro diversità da una distribuzione speciale dei fasci muscolari nelle pareti stomacali, e come si ricolleghino perfettamente all'andamento dei fenomeni dinamici della digestione gastrica.

Mi ero proposto in secondo luogo di studiare la distribuzione dell'eccitabilità nelle diverse sezioni dello stomaco, in relazione ai varî stimoli, avendo insieme di mira il determinismo dei movimenti di quel viscere e la coordinazione loro alle varie fasi del processo digestivo. Vedemmo, astraendo in questo momento dalle spiccate differenze nel grado quantitativo della reazione che esistono nelle diverse regioni dell'area gastrica, come — mentre fra gli stimoli meccanici la distensione ha un effetto generale su tutte le sezioni di essa, altri esercitano un'azione sostanzialmente differente nell'antro pilorico a confronto col fondo e con la regione del cardias — le variazioni della temperatura invece si facciano risentire ugualmente su tutti i punti dello stomaco — e come gli stimoli chimici diano nelle varie sezioni di esso risultanze antagonistiche per ciò che riguarda gli acidi che prendono parte

al processo digestivo, mentre altre sostanze mostrano effetti uniformi in qualunque parte siano sperimentate.

Mi riuscì di collegare l'azione generale di questi diversi stimoli e le variazioni direi quasi selettive proprie a ciascuna regione, talvolta veramente antagonistiche, al determinismo dei movimenti dello stomaco dopo l'introduzione degli elementi, al loro proseguimento ed alla coordinazione necessaria allo svuotamento del ventricolo in relazione al processo di chimificazione. Per spiegare questo complesso e sinergico meccanismo di divisione funzionale del lavoro fui costretto ad ammettere che dalle qualità fisico-chimiche degli alimenti e del chimo, lo stomaco traesse quegli impulsi intrinseci che dirigono, per un processo di auto-regolazione, la successione utile dei varî movimenti.

Lo studio dell'eccitabilità elettrica ci avviò in un altro ordine di osservazioni. Esso ci mostrò come gli effetti delle stimolazioni siano in strettissima relazione allo stato funzionale dell'organo. Così la corrente faradica promuove in un rapporto proporzionale con la sua energia una serie di contrazioni se la parete è in stato di riposo, ne diminuisce l'intensità fino all'abolizione se esse erano già in atto al momento dello stimolo; quando questo ha raggiunto una certa forza si ha il vomito. Non meno interessanti furono le risultanze che ci fornì l'uso della corrente galvanica, specialmente in rapporto con le varie fasi della contrazione; essa ci mostrò dei fatti del tutto analoghi a quelli soliti a riscontrarsi nelle stesse condizioni per il cuore, e che del resto si riferiscono con tutta probabilità e proprietà generali del tessuto muscolare.

Per ciò che riguarda l'innervazione estrinseca dello stomaco le ricerche non rappresentano che una prima parte del piano che mi era proposto di seguire. Esse però hanno servito a convincerci, in relazione alle ricerche precedenti a queste, che il ventricolo è capace, anche sottratto all'influenza delle vie nervose che lo collegano ai centri, di compiere una serie di movimenti altrettanto energici e coordinati quanto quelli che mostra quando le vie periferiche sono integre. Questi movimenti

però, dopo l'estirpazione del plesso celiaco, presentano un aspetto ben differente dai normali; essi assumono un andamento speciale, periodico, in cui contrazioni fondamentali ed oscillazioni del tono si associano a formare gruppi che ricordano fenomeni analoghi del cuore di anfibî e di rettili o del cuore embrionale, di organi insomma nei quali la contrattilità si compia per date condizioni di esperimento in modo irregolare.

Da tutte queste mie ricerche risulta che lo stomaco trova negli apparati nerveo-muscolari delle sue pareti le condizioni sufficienti per esplicare degli atti responsivi che siano in rapporto apparentemente teleologico con le condizioni meccaniche e chimiche del suo contenuto. Sicchè gli stimoli di contatto, la distensione, le variazioni della temperatura e le eccitazioni chimiche, svolgono degli atti riflessi, nell'ambito dei gangli parietali, che regolano e coordinano i movimenti dello stomaco secondo i bisogni attuali del suo contenuto; si tratta insomma di una auto-regolazione a base di eccitabilità e probabilmente per mezzo dei nervi estrinseci, in specie del simpatico, si esercita sullo stomaco una funzione analoga a quella che i gangli intrinseci hanno con molta verosimiglianza sul cuore, cioè di regolare l'intimo lavorio nutritivo delle sue pareti, in modo che l'eccitabilità si trovi sempre in condizioni normali, sempre sveglia per rispondere con energia ed opportunità ai bisogni del momento. Basta infatti una lesione della innervazione estrinseca del simpatico per trasformare le funzioni ritmiche dello stomaco in funzioni periodiche che ci rivelano uno squilibrio nelle sue attività nutritive, ed in conseguenza una intermittenza nelle sue attitudini motorie.

Al mio illustre Maestro il Prof. G. Fano, che mi fu sempre largo di aiuto e di consiglio, i sentimenti della più viva gratitudine.

Firenze, luglio 1896.

BIBLIOGRAFIA

Bastianelli, « I movimenti del piloro » (*Bull. dell'Accad. di medicina di Roma*, XIV, 4/5, p. 251).

Beaumont, « Neue Versuche und Beobachtungen über den Magenschaft und die Physiol. der Verdauung », Leipzig, 1834.

Bidder u. Schmidt, « Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel », 1852.

Bokai, « Exper. Beiträge zur Kenntniss der Darmbewegungen » (*Arch. f. exper. Path.*, XXIV).

(Vam) Braam-Houckgeest, « Untersuch. ü. Peristaltik des Magens und Darmkanals » (*Pflüger's Arch.*, Bd. VI, 1872; VIII, 1874).

Budge, « Die Lehre von Erbrechen », Bonn, 1840.

Bulatowicz, « De partibus quas nervi vagi in vomitu agunt. ». Diss. Dorpat, 1858.

Contjean, « Contrib. à l'étude de la physiol. de l'estomac » (*Journ. de l'Anat. et de la Phys.*, XXIX, 1, p. 94).

Consiglio, « Sulle fibre motrici dello stomaco nel tronco del vago » (*Lo Sperimentale*, anno XLVIII, fasc. II, 1894).

Convers, « Contrib. à l'étude des mouvements de l'estomac ». Thèse, Lyon, 1882.

Doyon, « Sur l'inhibition du tonus et des mouvements de l'estomac, etc. » (*Arch. de Phys.*, (5), VII, 2, p. 374, 1895).

Donders, « Phys. des Menschen », 1856, p. 291.

Goltz, « Studien ü. die Bewegungen der Speiseröhre und des Magens des Frosches » (*Pflüger's Arch.*, VI, S. 616).

Haller, « Disputationes Anatomicae », t. I.

Hirsch, « Beiträge zur motorischen Function des Magens beim Hunde » *Centralbl. f. klin. Medic.*, S. 993, 1892).

Hofmeister u. Schütz, « Ueber die Automatische Bewegungen des Magens » (*Arch. für exp. Pathologie*, XX Bd., 1886, S. 1).

Kraus, *Prager med. Wochenschr.*, 1886, N. 33, S. 542.

Longet, « Traité de Phys. », t. III, p. 516.

Lüderitz, « Das motorische Verhalten des Magens bei Reizung seiner äusseren Fläche » (*Pflüger's Archiv*, XLIX, 3-4, S. 158).

Magendie, « Précis élémentaires de Phys. », Bruxelles, 1838.

Marcacci, « Sull'innervazione dello stomaco nella rana » (*Atti della Società Toscana di Scienze naturali*, Pisa. vol. IV, fasc. 3, 1885).

Mayer, « Die Bewegung des Magens » (*Hermann's Handbuch*, Bd. V, 2, p. 428).

Mering, « Ueber die Function des Magens » *Centr. f. Allg. Path.*, IV, 9/10, S. 343, 1893).

Morat, « Sur quelques particularités de l'innervation motrice de l'estomac et de l'intestin » (*Lyon médicale*, n. 27, 1882). — Id., (*Arch. de Phys.*, serie 5ª, t. V, p. 142, 1894).
Moritz, « Studien über die motorische Thätigkeit des Magens » *Zeitschr. f. Biol.*, 32 Bd., 1895, S. 313).
Müller, « Handbuch d. Phys. », 4 Aufl., S. 459 (Coblenz, 1844).
Oehl, *Schmidt's Jaresb.*, 143 Bd., p. 279.
Openchowski, « Ueber die nervösen Vorrichtungen des Magens » (*Centr. f. Phys.*, III Bd., S. 1-10, 1889).
Peyerus, « Parerga anatomica ». Exercitatio I e II. Amstel., 1681-1682.
Pfungen, « Versuche über die Bewegungen des Antrum pyloricum beim Menschen » (*Centralbl. f. Phys.*, 1887, I Bd., S. 220).
Poensgen, « Die motorischen Verrichtungen des menschlichen Magens, etc. », Strassburg, 1882.
Rawitsch, « Reichert u. Du Bois-Reymond » (*Arch. f. Anatomie u. Phys.*, 1861, p. 770).
Rossbach, « Beiträge zur Lehre von den Bewegungen des Magens, etc. » (*Deutsch. Arch. f. Klin. Medic.*, XLVI, Bd. I, 296, 1889).
Russo-Giliberti, « L'innervazione motrice dello stomaco » (*Arch. per le Scienze med.*, vol. VII, p. 291, 1884).
Sandras, *Compt. r. Acad. d. Sciences*, XXIV, p. 58, 1847.
Schönborn, « Verhandlungen der deutschen Gesellschaft f. Chirurgie », Berlin, 1877. Sechster Congress.
Schiff, « Leçons sur la Physiologie de la Digestion », Paris, 1868, t. II.
Schwartz, citato in Haller, « Disputationes anatomicae », t. I.
Spallanzani, « Dissertazioni di fisica animale e vegetabile », t. I, Modena, 1780.
Wepfer, « Historia cicutae aquaticae », Basilea, 4°, 1679.
Wertheimer, « Inhibition reflexe du tonus et des mouvements de l'estomac » (*Arch. de Phys.*, IV, 2, p. 379, 1872).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXI. N. 6.

Laboratorio di Patologia generale ed Istologia
della R. Università di Pavia.

SUL

RAPPORTO TRA L'ELIMINAZIONE DELL'AZOTO

NEL RICAMBIO MATERIALE DEL CAVALLO

E LA PRODUZIONE DEL SIERO ANTIDIFTERICO

PEL

Dott. **Giovanni MARENGHI**
Assistente di Patologia generale.

Nè la reazione locale, nè l'elevazione di temperatura nel cavallo per iniezioni di tossina difterica sono indici sicuri di riuscita o no nella preparazione del siero antidifterico. Si può dire, in tesi generale, che tutti i cavalli, convenientemente trattati, possono dare siero antidifterico di un determinato valore: questo valore in seguito difficilmente si può aumentare; anzi ha tendenza a diminuire. Ora, se la reazione locale, se il rialzo febbrile non sono esponenti del valore, che avrà il siero, a quali altri fatti sono legate quelle modificazioni che dànno al siero di cavallo proprietà antidifteriche? Da un punto di vista pratico basterebbe dire che è necessario, a volere ottenere il miglior risultato, iniettare nel cavallo quanta più tossina si può nel minor tempo. Questo fatto è legato all'altro che il siero di sangue di cavalli, lasciati in riposo da nuove iniezioni di tossina, perde rapidamente le proprietà antitossiche.

Tra i precetti che per la preparazione del siero si sono dati, più guidati da analogie che da dati di fatto diretti, ha molto valore quello di assicurarsi, prima di iniziare la immunizzazione, con un accurato esame di orina, delle condizioni degli organi uropoietici. Io ho voluto vedere da vicino se e quali modificazioni avvengano nel ricambio materiale del cavallo sottoposto ad immunizzazione antidifterica. Tale ricerca poteva anche avviare alla soluzione del quesito se le sostanze, che dànno al siero proprietà antitossiche, siano di nuova produzione o se pure siano sostanze già contenute nella tossina e che nell'organismo del cavallo siano semplicemente vagliate.

Metodo di ricerca.

Per la raccolta delle urine delle 24 ore io ho ideati due apparecchi, uno pei maschi, per le femmine l'altro, che mi permettono di raccogliere tutta l'urina, e l'urina soltanto, con ogni sicurezza. Il nutrimento dei cavalli fu sempre uniforme. Le ricerche preliminari su ciascun cavallo duravano almeno una settimana. Dell'urina io determinava la quantità, la reazione, il peso specifico, l'azoto totale e l'azoto che complessivamente si comprende sotto nome di azoto d'urea. Sempre era fatta la ricerca dell'albumina.

Per la determinazione dell'azoto totale fu da me adottato il metodo di Kyeldal modificato da Willfarth. Come è noto Willfarth aggiunge una certa quantità di mercurio metallico al liquido prima della combustione. Il mercurio agevolerebbe, forse per mezzo di composti mercurici che si riducono a mercurosi, la combustione e la completerebbe. Nel caso mio mettevo 10 cc. d'urina, 20 cc. di miscela solfo-fosforica, $^1/_2$ grammo di mercurio metallico. In due, tre ore al massimo otteneva una completa combustione che si giudicava dalla limpidezza del liquido. Il mercurio avrebbe anche un altro vantaggio: al momento della alcalinizzazione del liquido prima di distillare, una certa quantità di NH_3 sfugge: se invece è

stato aggiunto mercurio, l'ammoniaca quasi non si sviluppa anche dopo l'alcalinizzazione, se per mezzo di una soluzione titolata di K_2S non si è precipitato tutto il mercurio allo stato di solfuro. Ora si capisce come con un semplice calcolo si possa determinare esattamente la quantità di K_2S che corrisponde al $^1/_2$ grammo di Hg. Così l'ultima operazione prima della chiusura del pallone è molto spiccia e quasi nessuna traccia di NH_3 sfugge. Bisogna avvertire di non mettere K_2S in eccesso pel pericolo che distilli anche dell'H_2S: questo è un inconveniente noioso. La titolazione della soluzione di H_2SO_4 si fa con tintura di tornasole avvertendo di aggiungerne sempre in quantità uguali per potere uniformemente apprezzare del colore nelle varie determinazioni.

Per l'urea ho adoperato un azotometro molto semplice, il quale permette, contrariamente a quello comune di Esbach, che il gas assuma la temperatura dell'ambiente. Per la soluzione di ipobromito ho adottato la formola di Knopp avendo l'avvertenza di preparare poco reattivo per volta per la grande facilità colla quale esso si altera.

Esami chimici completi d'urina di cavallo ne esistono pochissimi. Sono citate un'analisi di Salkowski ed una di Wolff. Nulla del resto fu fin qui pubblicato su cavalli sottoposti ad iniezioni di tossina difterica (1).

Devo subito qui far rilevare come in tutte le mie ricerche ho tenuti parecchi giorni in osservazione i cavalli prima di qualsiasi iniezione per stabilire la media di azoto totale e di azoto d'urea eliminati. Ciò, trattandosi di cavalli, era assolutamente indispensabile perchè: 1° la media giornaliera della quantità d'urina oscilla in limiti molto grandi; 2° a seconda della diversa alimentazione e delle diverse condizioni fisiologiche varia la quantità di azoto eliminato; 3° non si può mai prendere una media assoluta rispetto alla quantità d'urina o

---

(1) Monti ha trovato un aumento nell'eliminazione di uroindicano nei cavalli sottoposti ad iniezioni di tossina difterica (*Bollett. Soc. medica di Pavia*, 1895, n. 4).

d'azoto, a cui riferirsi oscillando troppo fortemente secondo il peso dei diversi animali. E di fatti: la quantità d'urina può variare da 3 a 10 litri per giorno: Wolff, mentre dà come media giornaliera di N eliminato gr. 85, dice d'essere arrivato fino a gr. 234.3 sottoponendo gli animali ad intenso lavoro e con un'alimentazione fortemente azotata: Salkowski dà gr. 3.092 di N totale per °/₀ d'urina. I cavalli avevano un'alimentazione mista (fieno ed avena) costante: erano tenuti modicamente in moto. Dopo le osservazioni preliminari si seguivano parallelamente le iniezioni coi relativi rilievi (temperatura, fenomeni generali, fenomeni locali), le ricerche chimiche, le determinazioni del valore del siero. L'esatto metodo Ehrlich-Behring per determinare il valore di un siero dà modo per così dire di valutare le singole unità immunizzanti e le oscillazioni possono essere rilevate in modo esatto. Nessun cavallo ho trovato avere siero normale: si potrebbe dire che nessun siero possedesse prima del trattamento valore antitossico. Tra il siero di sangue ed il sangue mantenuto liquido con qualche artificio (glicerina, ossalato di soda) non esiste nel valore antitossico differenza alcuna.

Numerose sono le mie osservazioni (10), ma scelgo allo scopo cinque casi perchè più illustrativi ed in modo riassuntivo raggruppanti i dati di fatto osservati.

Cavallo n. uno. (V. tavola pag. 5).

Questo cavallo n. uno fu sottoposto ad iniezioni di tossina, previa la prova della malleina. La tossina era attiva al decimo. Si cominciò ad iniettare cc. 0,25: dopo due giorni si ripetè la iniezione aumentando ad 1 cc. La reazione a questa seconda iniezione fu enorme: rialzo fortissimo di temperatura (3 giorni di seguito 39°5′-40°), edema vasto imponente al luogo di iniezione. L'azoto totale prima delle iniezioni era in media di gr. 40 al giorno: l'urea di gr. 64. Dopo la iniezione di 1 cc. di tossina, la quantità di azoto salì a 50-60 gr.

Cavallo N. 1.

Giorno d'osserva-zione	Urina Quantità	Urina P. sp.	Urina Reazione	Urina Albumina Ricerca	Urina N. totale (in gr.)	Urina Urea (in gr.)	Annotazioni
1°	7.670	1021	alcalina	negativa	34.257	54.0703	
2°	10.150	1017	»	»	45.235	76.8970	
3°	6.300	1028	»	»	40.527	72.6202	
4°	4.250	1028	»	»	38.888	59.7231	
5°	9.063	1020	»	»	35.570	54.4232	
6°	5.025	1042	»	»	47.635	79.5121	
7°	—	—	-	-	—	—	Iniezione di cc. 0,25 di malleina: nessuna reaz.
10°	—	—	-	-	—	—	Iniez. di cc. 0,25 di 1 cc. di tossina difterica: reazione locale notevole. Temp. 39,5-40° per tre giorni di seguito.
11°	4.300	1027	»	»	65.830	101.0632	
12°	6.500	1025	»	»	64.524	96.0525	
13°	7.350	1020	»	»	57.323	80.2352	
14°	4.210	1028	»	»	54.276	75.0321	
15°	5.540	1024	»	»	52.325	70.2321	
16°	6.250	1022	»	»	41.325	69.1021	
17°	4.370	1028	»	»	40.231	68.7200	
18°	7.560	1021	»	»	39.103	60.6315	
29°	4.560	1027	»	»	41.235	71.9542	Alle iniezioni di 2-3-5-10 cc. di tossina la reazione è molto minore. Si procede molto lesti ad iniez. forti di 20-40-50-100 cc. di tossina. Ma il siero non mostra avere alcun valore antitossico.
30°	6.340	1020	»	»	43.567	69.3456	
40°	7.350	1022	»	»	65.621	119.0421	Corrisponde una iniez. di 500 cc. di tossina: il siero mostra avere 20 u. i.; la reazione locale e la febbre sono quasi nulle.
41°	5.465	1024	»	»	70.221	122.1365	
42°	6.100	1026	»	»	65.230	110.2672	
43°	4.200	1029	»	»	50.976	80.3214	

e contemporaneamente l'urea a 80 gr. A poco a poco in seguito da gr. 65 di azoto si discende a gr. 43 e da gr. 101 di urea a gr. 69. Si continuarono, appena cessati i fenomeni di reazione, le iniezioni: i fenomeni reattivi ad ogni successiva iniezione diminuirono di intensità e di durata così che si potè procedere abbastanza lesti ed iniettare forti dosi di tossina (fino ad un litro). Determinato il siero all'iniezione di 150 cc. si trova un valore nullo: contemporaneamente l'azoto eliminato è di gr. 41-43 e l'urea di gr. 69-71. Però il siero di questo cavallo raggiunse in seguito il valore di 20 u. i., ed a tale valore si arrivò dopo l'iniezione di 500 cc. di tossina. Non si ebbero a questa iniezione nè fenomeni locali nè rialzo di temperatura, ma l'azoto e l'urea segnarono un aumento notevole: quello raggiunse i 70 gr., questa i gr. 122. — Ora il primo rialzo nei grammi d'azoto eliminato è con ogni probabilità dovuto al rialzo febbrile (benchè non esistano osservazioni, ed io non abbia mai avuto l'opportunità di esaminare urine di cavalli febbricitanti per altra causa che per iniezioni di tossina): il secondo rialzo molto più forte coincide col fatto che il siero acquista proprietà antitossiche. I salassini di prova hanno dimostrato come la iniezione utile sia stata quella dei 500 cc.: al di là di quella iniezione non si ottenne alcun miglioramento.

Non mi pare inutile rilevare come in questo caso io abbia potuto persuadermi della nessuna influenza che iniezioni anche fortissime di tossina hanno sulla quantità di azoto totale e di azoto d'urea eliminati nelle urine per l'azoto che essa contiene. Del resto in media l'azoto totale, contenuto nel brodo preparato seguendo le indicazioni di Roux, non arriva che a gr. 3-4 per litro.

La reazione dell'urina fu sempre spiccatamente alcalina. Il peso specifico sempre in rapporto colla quantità di urina emessa nelle 24 ore.

Nelle feci l'azoto totale quando non si modifichi il regime alimentare non subisce forti oscillazioni (da 4 a 6 grammi al giorno).

In questo caso riassumendo abbiamo: forti reazioni locali, notevoli aumenti di temperatura, capacità a sopportare forti dosi di tossina, aumento d'azoto nelle urine non molto forte e passeggero: corrispondentemente siero poco attivo. È caratteristico ed apparirà anche negli altri casi, come sia passeggero l'aumento di azoto: corrispondentemente è di poca durata l'antitossicità del siero, quando non si ripetono le iniezioni di tossina.

Cavallo n. due. (V. tavola pag. 8).

In questo cavallo non abbiamo mai avuto reazione nè locale nè generale: il siero, dopo che la quantità di tossina iniettata in una sola volta raggiunse i 1500 cc., non si poteva neanche chiamare normale. Coincide con questi fatti la costanza nelle medie dell'azoto totale e dell'azoto d'urea eliminati. Forse qui la tanto decantata azione deleteria della tossina sui reni di cavallo rimarrebbe dubbia.

Parallelamente a questi fatti, che hanno nell'ordine delle mie ricerche un valore semplicemente negativo, stanno altri fatti i quali direttamente dimostrano l'intimo nesso che corre fra la produzione del siero antidifterico e l'eliminazione d'azoto totale e d'azoto d'urea.

Cavallo n. tre. (V. tavola pag. 9).

Questo cavallo ha dato sempre buone, se non gravi reazioni locali e generali anche ad iniezioni deboli. La media di azoto eliminato prima del trattamento era di 40-60 gr. e quella dell'urea di 75-90 gr. Come di solito si incominciò ad iniettare $^1/_2$ cc. di tossina; ma poi si procedette molto rapidamente a cc. 1-3-5-10-20-40, ecc. Le reazioni erano nulle o quasi. Fino dalle prime determinazioni, dopo avere cominciato il trattamento con tossina, l'azoto totale e l'azoto d'urea segnarono un aumento notevole. Alle prime iniezioni si salì a gr. 64 di azoto totale ed a gr. 110 di azoto d'urea. All'iniezione di 40 cc. si trovarono fino 80 gr. d'azoto e 145 di urea. Il siero di questo cavallo dapprima neanche normale raggiunse a questo punto il valore di 60 u. i.

Cavallo N. 2.

Giorno d'osservazione	Urina						Annotazioni
	Quantità	P. sp.	Reazione	Albumina Ricerca	N. totale (in gr.)	Urea (in gr.)	
1°	6.770	1023	alcalina	negativa	64.6257	108.0703	
2°	9.150	1018	»	»	83.2352	141.8970	
3°	6.480	1025	»	»	63.5273	98.6202	
4°	3.950	1081	»	»	41.8889	—	
5°	8.060	1020	»	»	89.5700	145.3213	
6°	7.400	1023	»	»	74.6354	120.2510	
7°	9.600	1020	»	»	80.5272	139.2134	
							Iniezione di 1 cc. di tossina, il giorno dopo di cc. 2, il 3° di cc. 6.
9°	7.650	1023	»	»	75.4231	121.4670	
10°	8.500	1020	»	»	80.5246	135.4329	
11°	5.400	1025	»	»	65.2361	100.3214	
12°	6.600	1024	»	»	70.3214	114.2656	
20°	7.400	1022	»	»	74.9875	119.7654	Iniez. di 100 cc., il giorno dopo di 200 cc.
21°	4.300	1028	»	»	55.2491	92.1120	
22°	8.900	1019	»	»	80.6789	130.2574	
41°	7.670	1021	»	»	81.5671	129.9665	Iniez. di 1500 cc. di tossina.
42°	6.950	1023	»	»	71.6541	115.4672	
43°	5.820	1024	»	»	70.4621	114.5279	

Cavallo N. 3.

Giorno d'osservazione	Urina: Quantità	P. sp.	Reazione	Albumina Ricerca	N. totale (in gr.)	Urea (in gr.)	Annotazioni
1°	4600	1035	alcalina	negativa	56.2282	90.41823	
2°	3000	1045	»	»	46.5360	48.39119	
3°	3040	1047	»	»	47.4370	62.65385	
4°	3240	1046	»	»	35.2201	72.21823	
5°	3620	1043	»	»	55.6063	85.74809	
6°	3800	1045	»	»	—	—	
7°	3540	1048	»	»	41.7088	80,21000	
8°	4500	1045	»	»	56.2145	95.2167	Iniezione di 0,5 cc. di tossina, il giorno dopo 1 cc., il 3° giorno 3 cc. di tossina; reazioni locali non molto forti; temperatura sopra la norm. di 1°, 1° 1/2.
9°	5200	1040	»	»	60.6721	102.4376	
10°	4720	1041	»	»	58.7894	103.2674	
11°	6720	1025	»	»	64.8253	110.6743	
15°	4460	1040	»	»	60.5321	103.7863	Iniez. di 20 cc. di tossina; il giorno dopo di 40 cc. di tossina.
16°	3600	1043	»	»	65.3246	113.1467	
17°	6720	1030	»	»	80.9762	145.3241	Il valore del siero dopo tali iniezioni ha raggiunto le 60 u. i.
18°	4720	1040	»	»	78.1041	140.2040	
19°	4420	1045	»	»	70.3214	130.6781	
20° 21°	4520	1040	»	»	50.3671	65.6321	
25°	3460	1042	»	»	80.4321	150.6780	Iniez. di 350 cc. di tossina.
26°	3260	1050	»	»	125.6798	205 3214	Il valore del siero raggiunge d'un tratto il valore di 140 u. i.
27°	3540	1048	»	»	100.0010	170.2010	
28°	6720	1030	»	»	90.4057	155.6741	

Senza apprezzabili modificazioni nè nell'eliminazione dell'azoto nè nel valore del siero si giunse ad iniettare in una volta 350 cc. di tossina. Dopo questa iniezione, benchè i fenomeni di reazione seguìti non avessero fatto rilevare nessun nuovo fatto, l'azoto crebbe a 125 gr. e l'urea a gr. 205. Il rialzo, benchè in minor grado, si mantenne per qualche giorno: il siero dimostrò avere raggiunto a questo punto le 140 u. i. Di qui non fu più possibile muoversi: per quante iniezioni si ripetessero, il siero non aumentò di valore nè l'azoto eliminato oscillò notevolmente. Rilevo qui il fatto che nella norma l'azoto d'urea rappresenta una parte minore dell'azoto totale che non in seguito ad iniezioni utili di tossina difterica.

Questo cavallo ebbe poi un altro valore per la questione della reciprocità dei sieri. L'alto valore antitossico difterico del siero di questo cavallo non impedì che il cavallo morisse di tetano.

Cavallo n. quattro. (V. tavola pag. 11).

In questo caso mi fu dato di potere con sicurezza giudicare dal semplice esame delle urine del valore del siero. Già alle prime iniezioni accennò ad aumentare l'azoto eliminato. Nel 13° giorno il siero aveva acquistato nettamente le 60 u. i; nel 17° giorno si arrivò alle 140 u. i. Si arrivò a iniezioni di 200-300-500 cc. di tossina; ma l'azoto eliminato non aumentò in modo rilevante ed il siero non acquistò nuove u. i. Le cavie iniettate con dosi di siero corrispondenti alle 200 u. i, offrirono la medesima reazione locale che avevano offerto col siero ricavato dopo le iniezioni di 100-200 cc. di tossina. Le reazioni locali non furono mai gravi, nè la temperatura superò mai i 39°, essendo la temp. normale del cavallo di 37,5°-38°.

Anche qui rilevo il fatto dell'aumento dell'azoto d'urea maggiore proporzionatamente all'aumento dell'azoto totale.

Cavallo n. cinque. (V. tavola pag. 12).

Senza che finora sia nota la ragione, il siero di molti ca-

Cavallo N. 4.

Giorno d'osservazione	Urina						Annotazioni
	Quantità	P. spec.	Reazione	Albumina Reazione	N. totale (in gr.)	Urea (in gr.)	
1°	6800	1040	alcalina	negativa	80.24788	129.9265	
2°	5960	1046	»	»	74.3214	120.6764	
3°	4600	1050	»	»	82.4321	131.4567	
4°	7800	1038	»	»	90.6724	135.1001	
5°	6542	1040	»	»	85.2341	130.6789	
6°	5891	1043	»	»	79.4761	125.4721	
7°	6775	1050	»	»	90.0101	140.3472	Iniezione di 1/2 cc. di tossina; il giorno dopo di cc. 1, il 3° giorno di 3 cc.; pochissima reazione locale; quasi nulla la febbre.
8°	6400	1031	»	»	93.0234	145.4213	
9°	7150	1040	»	»	95.9672	147.5671	
13°	5600	1040	»	»	96.2314	148.4216	Le iniezioni si proseguono con molta celerità; al 17° giorno corrisponde una iniezione di 100 cc., al 21° giorno di 300 cc., al 27° di 500 cc., al 37° di 400 cc. di tossina.
14°	7700	1043	»	»	87.4521	140.2131	
17°	7250	1040	»	»	165.4213	240.3143	
18°	5250	1045	»	»	155.6721	235.6721	
21°	7100	1039	»	»	120.5214	199.4721	
22°	6650	1040	»	»	90.3421	175.6200	
23°	6700	1042	»	»	90.5723	170.4321	
27°	6900	1045	»	»	89.4214	160.4576	
28°	6500	1047	»	»	92.6724	155.4679	
29°	6350	1045	»	»	87.4576	147.6982	
37°	7000	1039	»	»	85.6721	130.3214	
38°	6700	1040	»	»	80.3214	127.6721	

Cavallo N. 5.

Giorno d'osservazione	Urina						Annotazioni
	Quantità	P. spec.	Reazione	Albumina Ricerca	N. totale (in gr.)	Urea (in gr.)	
1°	6700	1045	alcalina	negativa	61.4272	109.2014	Iniez. di 500 cc. Buona reaz. locale. T. 39,5°-40°.
2°	6900	1044	»	»	70.5742		
3°	6609	1047	»	»	73.4215	107.4321	
4°	7350	1040	»	»	64.9214	104.3267	Iniez. di 900 cc. id. id.
5°	5000	1050	»	»			
9°	6650	1044	»	»	59.5721	111.3572	Iniez. di 500 cc. id. id.
10°	7200	1039	»	»	72.7894		
11°	5450	1044	»	»	70.3214	113.4567	
15°	6600	1045	»	»	65.3214	106.5714	Iniez. di 550 cc. id. id.
16°	7200	1041	»	»			
20°	6400	1047	»	»	73.4678	114.5214	Iniez. di 500 cc. id. id.
21°	6450	1043	»	»	70.3214		
22°	6700	1045	»	»	65.3417	107.9010	
25°	4500	1047	»	»	64.4572	108.3214	Iniez. di 600 cc. id. id.
26°	7900	1037	»	»			
30°	6300	1040	»	»	72.7800	115.2010	
31°	6650	1039	»	»	67.4251	110.4768	
32°	6700	1041	»	»	65.3214	108.3214	Iniez. di 600 cc. id. id.
35°	5350	1043	»	»	100.1013	150.4781	
36°	6700	1040	»	»	95.3214	125.2000	
37°	6900	1040	»	»	90.2167	120.4120	

valli ben immunizzati a poco a poco, benchè siano continuamente ripetute le iniezioni di tossina a forti dosi, diminuisce gradatamente di valore antitossico tanto da ridursi talvolta al di sotto del valore delle 60 u. i. Questi cavalli offrono non poche difficoltà ad essere di nuovo usufruiti per la preparazione del siero antidifterico. Sono cavalli i quali sopportano forti dosi di tossina anche attivissima senza alcun risultato utile. In uno di questi cavalli io ho pazientemente seguito il modo di comportarsi dell'azoto totale e dell'azoto d'urea eliminati ad ogni iniezione. Dopo una lunga serie di iniezioni senza alcun risultato (notisi che sempre avevansi edemi locali e rialzi febbrili), il siero di questo cavallo riacquistò non il valore primitivo ma un buon grado di valore antitossico. Prima il siero aveva nettamente 140 u. i. per cc.: poi giunse appena fino a 100.

Certo è che qui l'aumento è meno spiccato ed è meno spiccata quella differenza già notata nell'aumento maggiore dell'azoto d'urea che dell'azoto totale: ma l'aumento è indiscutibile: le medie sono ricavate da un numero così grande di osservazioni che non può lasciare dubbio.

Se questi fatti si collegano ad altre ricerche che io ho istituito, mi pare che acquistino anche maggiore valore. Di un cavallo ben immunizzato, dissanguato a morte per cavare la maggior quantità di siero possibile, ho preso colle comuni regole batteriologiche parecchi organi. Di questi uguali quantità furono finamente tagliuzzate, poste a macerare in soluzione normale di cloruro di sodio. Come è noto la soluzione normale di cloruro sodico non altera quelle sostanze che dànno al siero proprietà antitossiche. Dopo 24 ore ho filtrato. I liquidi ottenuti erano più o meno intensamente colorati a seconda della maggiore o minore quantità di sangue contenuto negli organi da cui provenivano — fegato e milza, muscoli, cervello e ghiandole linfatiche. Determinato il valore antitossico di questi liquidi si ottenne una gradazione nel valore corrispondente alla gradazione di colore. Il più grande valore corrispose ai liquidi che provenivano dalla milza e dal fegato

(10 u. i). Ancora: il liquido sinoviale che si produce nelle tenosinoviti così frequenti nei cavalli non ha apprezzabile valore antitossico: anche l'urina si comporta ugualmente. Il latte di cavalla anche ben immunizzata ha in leggiero grado valore antitossico.

Quali conclusioni di queste ricerche mi pare di potere affermare:

1) che la produzione di tali sostanze imprimenti carattere antitossico al siero avviene nel sangue di cavallo;

2) che questa produzione è legata strettamente a certi determinati processi biochimici i quali si rivelano coll'aumento notevole di azoto totale e di azoto d'urea nelle urine;

3) che, come è passeggera, specie rispetto al massimo delle u. i, la permanenza di tali sostanze nel sangue, così è passeggero l'aumento d'azoto nell'urina;

4) che tali modificazioni avvengono rapidamente e quasi d'un tratto, essendo sempre proporzionali al valore del siero;

5) che l'organismo del cavallo ha parte attiva nella produzione di queste sostanze: parte attiva però che non trova i suoi esponenti nè nella febbre, nè nella reazione locale.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXI. N. 7.

Laboratorio di Fisiologia della R. Università di Palermo.
(Prof. Marcacci).

STUDIO COMPARATIVO
SULLA
TOSSICITÀ DEL SANGUE MATERNO E FETALE NEL CANE

PEL
Dott. **Giuseppe PAGANO**
Assistente.

Quantunque lo studio delle proprietà tossiche del sangue sia stato esteso a molte specie di animali ed alle più svariate condizioni della loro esistenza individuale, tanto che l'argomento possiede già una delle letterature più ricche, pure un punto, a parer mio, assai importante è stato lasciato inesplorato, punto che poteva fornire dati preziosi, sia dal lato della semplice constatazione dei fatti, sia anche da quello dell'interpretazione da dare a tali proprietà del sangue. Mancavano cioè delle ricerche tendenti a stabilire se e quanto il sangue dell'animale neonato e dell'embrione fosse tossico, e se le particolarità della sua azione fossero simili a quelle del sangue degli animali adulti.

Data la speciale natura dei processi biochimici che si compiono nell'organismo degli animali nei primissimi periodi della loro esistenza extra-uterina, e più ancora nella vita fetale, e la densa oscurità che avvolge tuttavia gli scambi tra madre ed embrione nei mammiferi placentari, il risultato di queste ricerche non era prevedibile e l'argomento si presentava anche per ciò meritevole di essere trattato.

Alla constatazione di questi fatti mirano adunque le mie ricerche, nell'intraprendere le quali non mi fu anche estraneo il desiderio di illustrare la parte veramente fisiologica degli scambi fra madre ed embrione (problema che, a mio parere, è stato dalla maggior parte degli osservatori studiato con indirizzo molto discutibile) come anche quello di rimontare possibilmente a qualche dato positivo che desse la spiegazione delle differenze fra le attitudini fisiologiche degli organismi nelle diverse fasi della loro esistenza.

La ricerca delle proprietà tossiche del sangue veniva in conseguenza di ciò ad essere non più fine a sè stessa, ma mezzo di studio di altri fenomeni e reattivo fisiologico di essi.

La tecnica delle mie esperienze è stata semplicissima: In cagne gravide, ben nutrite, a epoche differenti della gestazione, cavavo dalla carotide una certa quantità di sangue e poco dopo aprivo l'utero, ne estraevo i feti a cui legavo subito il cordone ombelicale e li dissanguavo tagliando loro il capo. Il sangue cavato alla madre e quello ottenuto dai feti veniva sbattuto o lasciato coagulare spontaneamente a seconda che, per le esigenze dell'esperimento, avevo bisogno del sangue defibrinato o del solo siero. Col sangue o col siero venivano fatte delle iniezioni nei conigli o veniva saggiata la proprietà globulicida o spermatozoicida.

In altra serie di esperimenti tale esame venne fatto dopo la nascita dei cagnolini, e ad intervalli determinati.

Riferisco brevemente dapprima alcune delle esperienze tendenti a determinare in qual grado il sangue dei cani appena nati sia tossico, paragonando tale tossicità con quella contemporaneamente saggiata nel sangue della madre.

Esperienza I.

Ad una grossa cagna bastarda, che ha partorito da 24 ore circa, si cavano per la safena 30 cm. c. di sangue che viene defibrinato con lo sbattimento: un' altra piccola quantità vien lasciata coagulare spontaneamente.

Ad uno dei cagnetti neonati si taglia il capo e si raccoglie il sangue che vien trattato nell'identico modo del sangue materno.

Coniglio del peso di gr. 1050. Alle ore 1,9′, per la vena safena, in cui si introduce una cannula, gli si iniettano 20 cm. c. del sangue defibrinato del cagnetto neonato. L'iniezione vien fatta in modo da corrispondere alla quantità di 1 cm. c. per minuto.

Terminata l'iniezione, le respirazioni che erano 38 in 15″ diventano 42; il cuore è anch'esso più frequente.

Dopo 7 minuti l'animale, ancora legato, si agita vivamente, si volta da un lato e dall'altro e poco dopo è preso da convulsioni tonico-cloniche con opistotono, paragonabili in certi momenti anche per l'intensità, ad accessi stricnici. La pupilla è dilatata.

Dopo 1′ circa il coniglio emette un grido e poco dopo si arresta il respiro, mentre il cuore continua a muoversi.

Aperto l'animale, si trova il cuore ancora in movimento, nelle sue cavità il sangue è fluido, solo nel ventricolo destro v'ha un piccolo coagulo. Polmoni rosei, sangue in piccola quantità nella cavità addominale, fegato ed intestino fortemente iperemici.

Ad un altro coniglio di gr. 1025 si iniettano in 15′ 15 cm. c. di sangue defibrinato di un cagnetto compagno al primo. L'animale non presenta alcun disturbo generale apprezzabile, le respirazioni che erano 19 prima dell'iniezione diventano 20 dopo, le pulsazioni da 84 in 15″ scendono ad 81.

Si ricuce la ferita e si slega l'animale, che non mostra di soffrire menomamente. Viene ucciso dopo un mese circa.

Ad un coniglio del peso di gr. 1090 si iniettano per la safena in 10 minuti, 10 cm. c. di sangue defibrinato della cagna madre.

Già dopo l'iniezione di 5 cm. c. le respirazioni si fanno molto più rare, dopo 8 cm. c. si hanno delle leggere scosse convulsive.

Slegato l'animale, si mostra abbattutissimo; poco dopo cade sul fianco e non reagisce pestandogli fortemente le zampe posteriori. Questo stato dura 3-4 minuti, dopo i quali cominciano le convulsioni di tipo stricnico, con dilatazione della pupilla, poi l'animale emette il solito grido, che ha proprio il significato di un fenomeno premortale, e si arresta il respiro. Dal termine dell'iniezione alla morte sono trascorsi poco più di 5′. All'autopsia, sangue nero, fluido nelle cavità del cuore e, pare, anche nell'arteria polmonare, solo nel ventricolo destro un piccolissimo grumo. Poco sangue nella cavità peritoneale: fegato ed intestini molto iperemici.

Questi gli effetti del sangue sui conigli; ecco ora quelli del siero sui globuli rossi di coniglio e sugli spermatozoi di cane:

Alle ore 1,29′ si mescola a due parti di siero di sangue del cagnetto neonato, una parte di sangue defibrinato freschissimo di coniglio. Lo stesso miscuglio si fa anche nella stessa quantità e nelle identiche proporzioni con siero di sangue della madre e con soluzione di NaCl ad 0,75 $^0/_0$.

Di due minuti in due minuti esamino al microscopio per circa $^1/_4$ d'ora i due miscugli; e, per prenderne press'a poco sempre la stessa quantità, adopero un'ansa di platino di 3 mm. circa di diametro. Ricoprendo sempre i preparati con coproggetti di identica grandezza, veniva ad ottenersi uno strato di liquido di poco diverso nei varî saggi; e così, senza l'aiuto del contaglobuli, non potevano sfuggire le diminuzioni non troppo piccole del numero delle emazie.

Dopo 2′ i globuli nel miscuglio N. 2 (siero della madre) sono molto diminuiti di numero, i rimanenti sono agglomerati in modo da formare dei grossi mucchi in cui la forma dei globuli si perde e che possono rassomigliarsi a zooglee; le emazie del primo miscuglio (sangue del neonato) sono invece isolate e rotonde in massima parte, solo poche hanno l'aspetto di mora. Non v'è, a quel che pare, nessuna diminuzione nel numero.

Dopo 10′ non restano che pochissimi globuli nel miscuglio N. 2, mentre non sembrano diminuiti di numero e si conservano inalterati nella forma quelli del miscuglio N. 1; dopo 12′ quelli del miscuglio N. 2 sono tutti scomparsi. Le emazie del sangue mescolato con siero del cagnetto neonato cominciano a mostrarsi diminuite di numero solo dopo 30′ circa e tale diminuzione non va al di là di un certo limite, poichè dopo 2 ore essa non si mostra aumentata in corrispondenza del tempo trascorso e dopo 8 ore si trovano ancora moltissimi globuli i quali non hanno risentito l'azione del siero di cane. Questi stessi globuli si ritrovano inalterati, per lo meno nel numero, il giorno dopo.

Ad una goccia di sperma, ottenuta per puntura dell'epididimo di un cane, vien mescolata una goccia di siero di sangue del cagnetto di cui sopra; ad un'altra goccia di sperma vien mescolata invece una goccia del siero del sangue materno. Gli spermatozoi del primo preparato si fermano dopo 5′-6′, quelli del secondo son tutti fermi dopo 1′-30′.

Per quel che riguarda gli effetti del sangue sui conigli, sui globuli rossi e sugli spermatozoi, le esperienze sopra riferite, confermate da altre che credo inutile riportare, sono eminentemente dimostrative; le osservazioni che seguono mostrano che, mano mano che l'animale cresce, si accentuano nel suo sangue quelle proprietà, e quindi crescono presumibilmente quelle sostanze che prima erano scarse o vi facevano difetto.

Esperienza II.

Dopo 4 giorni dalla precedente esperienza si sacrifica un altro cagnetto da cui si ottengono circa 50 cm. c. di sangue. L'iniezione di 14 cm. c. di questo sangue in un coniglio di 925 gr. non produce che un leggero abbattimento; un altro coniglio di 1325 gr. muore 10 minuti dopo l'iniezione di 18 cm. c. fatta, come al solito, in ragione di 1 cm. c. per 1', presentando i fenomeni descritti nell'esperienza precedente.

Ad un cm. c. di sangue di coniglio si mescolano 2 cm. c. di siero del cagnetto stesso di cui s'è iniettato il sangue. Il dissolvimento delle emazie non appare sensibile che dopo circa 25 minuti; dopo 1 ora più della metà dei globuli sono scomparsi, altri ne rimangono però indisciolti sino al giorno dopo.

Esperienza III.

Due cagnetti, compagni a quelli adoperati nelle esperienze precedenti, vengono uccisi dopo 8 giorni dalla nascita, ed il loro sangue è fatto, in parte, coagulare spontaneamente, in parte viene defibrinato con lo sbattimento.

Coniglio del peso di gr. 1270. Resp. 16 in 15″. Puls. 67 in 15″. Gli si iniettano per la safena in 10 minuti 10 cm. c. di sangue defibrinato. Durante l'iniezione si osserva una notevole diminuzione nel numero delle respirazioni, e un certo aumento di frequenza del polso; alla fine resp. 13 in 15″, puls. incontabili. Non presenta fenomeni generali degni di nota. Sopravvive.

Ad un altro coniglio del peso di gr. 1055 si iniettano in 22 minuti 17 cm. c. dello stesso sangue. Cinque minuti dopo il termine

dell'iniezione si mostrano evidenti i sintomi dell'avvelenamento con prevalenza dei fenomeni paralitici, i quali però son seguiti da accessi convulsivi di tipo stricnico. Durante la risoluzione muscolare completa, che segue all'iniezione, l'animale è però molto sensibile agli stimoli dolorifici, a cui reagisce con convulsioni generali. Muore dopo 3-4 minuti.

Il siero di sangue di questi cagnetti viene mescolato con del sangue defibrinato di coniglio nella proporzione di 2 ad 1. Lo stesso miscuglio vien fatto con siero di sangue della madre e con soluzione di NaCl. Dopo 7′ i globuli nel siero di sangue del cagnetto sono tutti scomparsi, quelli nel siero della madre resistono qualche minuto di più.

Dopo 8 giorni dalla nascita esiste dunque, ed intensissimo, il potere globulicida nel sangue del cane, quantunque la tossicità generale di esso sui conigli sia ancora inferiore a quella del sangue dei cani adulti. Non mi è stato possibile conservare i cagnetti per più di un mese; sino a quest'epoca però, pur essendo il potere globulicida eguale, o forse maggiore, a quello del sangue materno, la tossicità generale del sangue sui conigli è ancora un po' minore di quella: si noti che i cagnetti non succhiavano più solo latte, ma mangiavano con la madre anche l'ordinaria razione del Laboratorio.

Come è facile accorgersi dalle esperienze sopra citate, il potere globulicida del sangue esiste, sebbene molto minore che nell'animale adulto, già 24 ore dopo la nascita e va rapidamente accrescendosi nei giorni successivi: era quindi ragionevole supporre che, forse, appena dopo la nascita, o anche prima di essa, tale potere fosse ancora minore o non esistesse affatto.

Il problema viene risolto nella seconda serie delle mie esperienze in cui venivano saggiate le proprietà del sangue dei feti estratti, ad epoche diverse della gestazione, dall'utero materno.

Premetto che in questa parte le mie ricerche presentano qualche lacuna; ma, la grande deficienza del materiale di esperimento, che non ho potuto procurarmi che a costo di gravi sacrifizi, non m'ha permesso di chiarire tutti i punti

che avrebbero meritato una investigazione più completa e più minuziosa. E così non ho che tre sole esperienze sulle cagne operate di parto cesareo; ed esse non si riferiscono che a due epoche della gravidanza, epoche alquanto ravvicinate alla fine di essa, mentre sarebbe stato desiderabile che fossero determinate le proprietà del sangue anche nei primi periodi della vita embrionale, quando le differenze col sangue materno sono, sia anatomicamente, che chimicamente, anche più pronunziate.

Quantunque il senso dei risultati ottenuti abbia, in buona parte, compensato questo difetto, io mi riservo di tornare sull'argomento, appena mi sarà possibile possedere il necessario materiale di studio.

Esperienza IV.

Una cagna che si calcola sia verso il 40° giorno della gestazione, viene operata di taglio cesareo. Si estraggono dall'utero cinque cagnolini. Legati i cordoni ombelicali, i feti fanno qualche superficiale movimento respiratorio, poi non respirano più.

Da tutti e cinque si cavano, per decapitazione, circa 60 cm. c. di sangue che viene in parte defibrinato con lo sbattimento.

A due conigli, del peso di gr. 1610 l'uno e gr. 1772 l'altro, sono iniettati rispettivamente 20 e 25 cm. c. di questo sangue. Non presentavano altri fenomeni che una leggiera diminuzione di frequenza del respiro, e sopravvivono senza alcun visibile disturbo consecutivo.

Il sangue della madre è mortale alla dose di 15 cm. c. per un coniglio di gr. 1865.

Una parte del siero ottenuto dal sangue dei cagnolini precedenti viene utilizzato per provarne le proprietà globulicida e spermaticida.

Si estirpano i testicoli ad un grosso cane da pastore, e se ne prendono tre goccioline di sperma che vengono mescolate rispettivamente con una goccia di siero di sangue fetale, di siero materno e di soluzione di NaCl al 0,75 °/₀. (Ore 2,1′-30″).

Ore 2,2″-30″. Gli spermatozoi del secondo preparato (sangue materno) sono quasi tutti fermi; sono invece vivacissimi quelli in siero di feto e in sol. di NaCl.

Ore 2,6″-30″. Nel 1° preparato il movimento è un po'rallentato.

Ore 2,20″. Gli spermatozoi del 1° e del 3° preparato sono in

piccola parte fermi; la maggior parte si muovono però ancora vivacemente; un po' più quelli in NaCl.

Con successive aggiunte di siero e di sol. di NaCl il movimento degli spermatozoi perdura in ambedue i preparati sino alle 4,30″, però quelli in soluzione fisiologica si fermano qualche minuto dopo degli altri e si mantengono un po' più vivaci.

Altre prove confermano i risultati ottenuti nella prima, e risulta evidente che, tra gli spermatozoi tenuti in sol. di NaCl e quelli tenuti in siero di sangue embrionale, v'è solo una piccola differenza a vantaggio dei primi. Questa differenza cessa riscaldando per 30′ a 55°-60° il siero di sangue. Allora, tanto il siero di sangue materno che il siero di sangue fetale, conservano il movimento degli spermatozoi un po' più che la soluzione fisiologica di NaCl.

Una parte del siero di sangue materno vien mescolata con 4 parti di sol. di NaCl; l'azione di questo miscuglio vien provata, comparativamente al sangue fetale, su di una goccia di sperma. Gli spermatozoi del 1° preparato si fermano tutti in capo a 5′, quelli del 2° preparato si muovono, in parte, sino ad 1 ora e 1/2 dopo.

Si mescolano in tre provette, del siero di sangue della madre, del siero di sangue fetale e della soluzione di NaCl con la stessa quantità di sangue defibrinato di coniglio, nella proporzione di 3 ad 1.

Le emazie della 1ª provetta cominciano quasi subito a diminuire di numero, e sono quasi tutte scomparse dopo 10-12 minuti; quelle della 2ª e della 3ª si mantengono inalterate nella forma e nel numero sino all'indomani.

Una prova più grossolana della differenza dei tre miscugli è data dalla trasparenza del primo e dalla opacità degli altri due: questo fatto può mostrare, anche senza bisogno dell'esame microscopico, che i globuli rossi che rifrangono la luce e rendono opaco il mezzo che li contiene, sono scomparsi nella prima provetta.

Esperienza V.

Ad una piccola cagna, quasi a termine di gestazione, si cavano dalla carotide circa 40 cm. c. di sangue che si lascia coagulare. Si apre poscia l'utero e si estraggono 4 cagnetti completamente formati e che respirano vigorosamente appena vengono esposti all'aria, e ancora di più quando vien loro legato il cordone ombelicale. Il poco sangue ottenuto per decapitazione vien lasciato coagulare spontaneamente.

Dopo 4 ore si prende il siero che si è separato, e si estirpano i testicoli ad un grosso mastino.

Con la solita tecnica vengono cimentati con gli spermatozoi il siero di sangue materno, il siero fetale e la soluzione di NaCl.

Gli spermatozoi del 1° preparato si agglomerano in grandi mucchi e si fermano tutti nello spazio di tre minuti; quelli del secondo sono ancora vivacissimi dopo 30′ e, in parte, si muovono ancora dopo 2 ore. Si nota, anche questa volta, una certa differenza, benchè molto piccola, con gli spermatozoi tenuti in sol. di NaCl.

Il solito saggio si eseguisce con siero della madre, siero del feto e sangue defibrinato di coniglio. Le emazie poste in siero di sangue materno sono già dopo qualche minuto molto diminuite di numero e agglomerate; le seconde invece sono intatte per numero, forma e distribuzione. Dopo mezz'ora i globuli nel siero della madre sono tutti sciolti, ed il miscuglio ha acquistato la translucidità caratteristica; gli altri si mantengono perfettamente conservati.

Esperienza VI.

Grossa cagna da pastore, quasi a termine di gestazione. Aperto l'utero se ne estraggono 4 feti i quali appaiono completamente formati, e si mettono, subito dopo estratti, a respirare vigorosamente. Tre di essi si dissanguano per decapitazione e se ne ottengono circa 60 cm. c. di sangue, di cui 50 vengono defibrinati, e gli altri lasciati coagulare. Una certa quantità di sangue viene anche contemporaneamente cavata dalla carotide della madre.

Coniglio di gr. 1550. Respirazioni 26 in 30″, polsi incontabili. Gli si inietta, per la safena, il sangue defibrinato dei cagnetti neonati, in ragione, al solito, di 1 cm. c. per minuto. Dopo 8 cm. c. resp. 29, dopo 15 resp. 34, dopo 25 resp. 34, dopo 30 resp. 41, dopo 36 resp. 36, dopo 45 resp. 30. Si iniettano in tutto 48 cm. c. L'animale, oltre alle modificazioni del respiro sopra notate, non presenta alcun altro fenomeno apprezzabile. Sopravvive.

Coniglio di gr. 1635. Si inietta per la safena col solito metodo del sangue defibrinato della cagna madre. Muore pochi minuti dopo di aver ricevuto 22 cm. c. di sangue, presentando i fenomeni ordinarî.

Ad 1 cm. c. di siero di sangue dei feti, di siero della madre e

di sol. di NaCl si mescolano rispettivamente 5 gocce di sangue defibrinato di coniglio. I globuli di coniglio nel siero della cagna madre vengono completamente disciolti in 5', quelli in siero di feto si conservano invariati di numero e, relativamente, anche di forma, sino a 24 ore dopo.

Dopo tre giorni dalla suddetta esperienza viene sacrificato il 4° cagnolino compagno ai precedenti. Non è stato nutrito; solo di tanto in tanto gli si è somministrata un po' di acqua tiepida, facendogli succhiare del cotone bagnato. Si trova perciò in condizioni deplorevoli, e la sua temperatura è di poco superiore a quella dell'ambiente; pur non di meno si agita e si lamenta. Ad un cm. c. del siero ottenuto si aggiungono 5 gocce di sangue defibrinato del coniglio a cui si tolse per la prova precedente. Dopo 2 ore si sono disciolti circa $^2/_3$ dei globuli rossi, dopo 3 ore $^3/_4$ circa, dopo 24 non ne rimane più alcuno.

Le esperienze suesposte mettono in luce dei fatti che meritano alcune parole di commento. Esse constatano, in primo luogo, che esiste una grande differenza tra il sangue degli animali giovanissimi e quello degli animali adulti; e seguono, dirò così, passo per passo, le successive modificazioni che le proprietà del sangue subiscono dopo la nascita, man mano che l'animale, che non è più completamente parassita, si sviluppa nel nuovo ambiente.

È superfluo richiamare l'attenzione sul valore che questi risultati possono avere nel campo della patologia dell'embrione e dell'animale nei primi periodi della sua esistenza extra-uterina, e più specialmente dal punto di vista della capacità di questo a contrarre determinate malattie che difficilmente attaccano l'individuo adulto.

La rapidità poi con cui nel sangue dell'animale neonato appaiono delle proprietà che, nello stato embrionale, o non esistevano o erano così tenui da non rendersi manifeste coi metodi adoperati, è veramente notevole. Come s'è visto, il potere globulicida, che esiste in tenuissima misura poche ore dopo la nascita, va gradatamente e rapidamente aumentando sinchè, all'8° giorno circa di vita estra-uterina, esso è forse più potente di quello che non sia nel sangue materno.

Questo fatto, che sarebbe molto interessante verificare anche pel sangue umano, a me sembra molto istruttivo; poichè dimostra come e quanto le proprietà dell'organismo fetale vengano a modificarsi in conseguenza del nuovo genere di vita a cui l'animale passa così rapidamente nell'atto del parto. Io credo anzi che esso sia forse l'unico fatto ben accertato che dia, in una formula positiva, l'immagine della rapidità di un così sostanziale cambiamento di proprietà fisiologiche.

È anche notevole il fatto che il sorgere e l'aumentare del potere globulicida e spermaticida non va di pari passo con l'aumento della tossicità generale del sangue sui conigli: questo conferma l'opinione da me sostenuta, che nel meccanismo di azione del sangue su animali eterogenei ben poca parte debba attribuirsi alla proprietà globulicida, quantunque su di ciò si sia, anche di recente, espressamente insistito.

Queste nuove manifestazioni dell'organismo animale, che si rivelano dall'atto della nascita in poi, sono esse l'effetto della respirazione autonoma, della nuova vita che comincia a svolgersi in seno ai tessuti, o sono invece la conseguenza dell'alimentazione, cioè dell'inquinamento dell'intestino e del formarsi in esso degli svariati e numerosi prodotti di decomposizione che vi si rinvengono nell'età adulta?

L'esperienza VI mostra che lo stato dell'intestino ed i prodotti che in esso si elaborano, non possono avere, al massimo, che un'importanza secondaria.

Nel cagnetto tenuto privo di nutrimento, già dopo tre giorni si manifestavano evidenti quelle proprietà del sangue che al momento della estrazione dal corpo materno il sangue stesso non aveva; e ciò, naturalmente, non in conseguenza dei processi fermentativi intestinali, poichè mancava in quel caso il substrato su cui tali processi avrebbero potuto esercitarsi.

Nell'atto del parto si inizia dunque una nuova esistenza per tutti i tessuti, un modo in parte nuovo di reagire a stimoli mai sentiti sino ad allora, un chimismo speciale, se non qualitativamente, almeno nella parte reciproca che prendono al ricambio i processi anabolici e catabolici.

Che l'apparire di tali proprietà stia forse in rapporto col crescere delle azioni disintegrative, mi par che venga provato dalla seconda serie delle mie esperienze, che appresso discuterò brevemente.

Un altro fatto che vien fuori dalle mie ricerche è quello che concerne il lento aumentare delle proprietà tossiche generali nel sangue degli animali giovani. La spiegazione di questo fatto è difficile, tanto più se si tien conto che le mie esperienze hanno provato che anche il sangue embrionale è in certa misura tossico. Com'è dunque che, mentre la proprietà globulicida, che non esiste nel sangue embrionale, sale con sì grande rapidità al livello dell'individuo adulto, la proprietà tossica generale (mi si permetta, per brevità, l'espressione convenzionale) già esistente nel sangue dell'embrione, non cresce anch'essa rapidamente e nel periodo di grande attività dei processi biochimici in genere, quale si compie, nel cane, dopo un mese di vita, non si accresce in proporzione? Allo stato dei fatti non è prudente azzardare una spiegazione; e solo si può supporre che le sostanze a cui è dovuta l'azione tossica generale del sangue sugli animali eterogenei, siano il prodotto di un processo più generale; siano, in altre parole, l'esplicazione di una reazione più comune della cellula vivente che non le singole proprietà globulicida e spermaticida; le quali, o sono dovute ad uno speciale ordine di cellule, o rappresentano un solo aspetto dell'attività cellulare.

Ad un altro ordine di considerazioni apre l'adito la seconda serie delle mie ricerche.

La tenue tossicità del sangue dell'embrione, anche a termine, e meglio ancora, la mancanza assoluta o quasi di azione globulicida e spermaticida, ha evidentemente due origini, le quali dimostrano chiaramente due fatti di indole e di importanza più generale; cioè, in primo luogo, che non passano, ordinariamente, dal sangue materno al fetale, quelle sostanze che conferiscono al sangue alcune delle sue proprietà tossiche; in secondo luogo, che l'organismo fetale non elabora in modo autonomo tali veleni.

Numerosissime ricerche hanno tentato di stabilire se le sostanze iniettate nel circolo sanguigno materno passino attraverso la placenta nel circolo fetale; però, nella grande maggioranza dei casi, tali esperienze sono state instituite giovandosi di sostanze estranee, facilmente riconoscibili per gli effetti chimici o fisiologici.

Ognun vede come, se queste prove hanno un interesse dal lato pratico, in quanto che possano dimostrare che determinate sostanze, introdotte specialmente a scopo terapico, possono nuocere o giovare all'embrione, poco o nessuno ne hanno se esse son dirette a investigare quali scambî si compiano *normalmente* fra madre ed embrione, o, più specialmente, quali tra gli elementi del sangue materno passino nel circolo fetale. Per queste ricerche bisognerebbe tener di mira solamente quelle sostanze che normalmente fanno parte dell'organismo; e, quel che più monta, evitare l'azione di sostanze chimiche violente le quali possono certamente turbare il regolare andamento dei fenomeni fisici o fisiologici da cui detti scambî dipendono.

Ora, per un solo elemento del sangue, l'ossigeno, è stato fin'ora con certezza provato che tale passaggio avviene; per gli altri, specialmente solidi, non vi sono che ricerche d'insieme le quali hanno dimostrato che nel sangue fetale si riscontrano qualitativamente, tutte quelle sostanze che compongono il sangue materno (1).

È in questo senso che le mie esperienze portano un contributo alla conoscenza degli scambî placentari: esse dimostrano che, con grande probabilità, non esiste nemmeno la identità qualitativa fra i due sangui, poichè le sostanze che conferiscono al sangue le proprietà globulicida e spermaticida non passano forse affatto nel sangue fetale.

Se mi fosse permessa l'espressione, direi che attraverso la placenta passa un sangue depurato, privo cioè di quelle so-

(1) Farebbe eccezione solo la diastasi che pare manchi completamente sul sangue degli animali neonati (Cavazzani).

stanze che si assegnano generalmente alla classe dei detriti organici tossici.

Questo fatto del resto non ha nulla di strano quando si pensi che simile differenza è stata anche da me trovata tra sangue e linfa, cioè in condizioni molto simili a quelle che si riscontrano nella placenta, in cui l'ostacolo al passaggio di certi corpi ha certamente sede, come nel primo caso, nelle pareti dei vasi.

La differenza tra il sangue della madre e quello del feto, da una parte, e tra il sangue e la linfa dall'altra, starebbe in ciò, che la linfa ha un forte potere spermaticida, mentre il sangue fetale è verso gli spermatozoi quasi così indifferente come verso le emazie eterogenee.

Quel che ho detto per le sostanze che hanno proprietà globulicida e spermaticida, potrei anche estenderlo a quelle che conferiscono al sangue le proprietà tossiche sugli animali eterogenei, indipendenti dalle due proprietà anzidette; quantunque l'aver osservato che tale proprietà esiste già nel feto, sebbene in molto minor grado, mi faccia, come ho già detto, supporre che essa sia forse l'espressione di un fenomeno più generale, più direttamente legato al metabolismo cellulare in genere, e non, come è probabile per le prime, ad una data fase o ad un dato ordine di processi nutritivi.

Se le suddette esperienze provano che tali sostanze non passano attraverso la placenta, provano, anche con maggiore evidenza, che esse non vengono elaborate dall'organismo embrionale.

Io lascio qui impregiudicata la questione del luogo di origine di queste sostanze nell'organismo adulto; ritengo però di essere autorizzato ad affermare che, in qualsiasi punto esse si formino, non trovano nel corpo dell'embrione le condizioni necessarie alla loro produzione.

Questo fatto potrebbe essere una conferma dell'opinione che attribuisce a tali prodotti il significato di corpi di rifiuto derivanti dal lavoro cellulare: le azioni integrative nell'organismo fetale sono in così grande prevalenza su quelle disin-

tegrative, che i detriti derivanti da quest'ultimo ordine di processi debbono farvi quasi difetto. E poichè oggidì si tende quasi generalmente ad ammettere che tali prodotti tossici siano gli analoghi degli alcaloidi vegetali, con cui essi hanno una stretta parentela chimica e fisiologica, così si potrebbe trovare nei fatti da me studiati anche una certa analogia nel campo vegetale; nel senso che, come i germogli di alcune piante velenosissime non contengono l'alcaloide di cui son ricche le parti adulte della pianta, così i prodotti che corrispondono agli alcaloidi vegetali, mancano negli embrioni che sono veri germogli animali.

In conclusione, credo che le mie ricerche dimostrino:

1° Che il sangue degli embrioni di cane, dall'epoca media della vita intra-uterina sino alla maturità, non ha azione globulicida e spermaticida;

2° Che la sua azione tossica sui conigli è molto minore di quella del sangue materno;

3° Che il potere globulicida si manifesta poche ore dopo la nascita ed aumenta rapidamente, sinchè dopo 8 giorni circa esso è forse superiore a quello del sangue materno;

4° Che, nonostante ciò, sino ad un mese dopo la nascita, la tossicità del sangue sui conigli è ancora inferiore a quella del sangue degli animali adulti;

5° Che attraverso la placenta non passano *tutte* le sostanze contenute nel sangue materno; o, per lo meno, che alcune di esse, se non sono completamente trattenute, trovano in essa una barriera che non trovano altre sostanze la cui costituzione chimica è probabilmente molto simile.

Palermo, Settembre 1896.



In risposta alla recensione del Dott. E. Lugaro (1)

SUL LAVORO

" DEGENERAZIONI SECONDARIE CEREBELLO-CEREBRALI "

DEL

Dott. G. MIRTO (2)

1° Il Dott. Lugaro, criticando il metodo di Marchi che io ho adoperato, esclusivamente, nella ricerca istologica, così si esprime: « Noi non seguiremo l'A. nella descrizione del reperto ottenuto colla reazione di Marchi, poichè non possiamo concordare con lui nel dare importanza alla presenza di scarsi punti neri sparsi qua e là in fasci diversi, punti che l'A. descrive e disegna e su cui fonda le sue conclusioni. Noi pensiamo colla generalità degli osservatori che tali traccie di reazione non hanno alcun valore potendosi presentare anche nel normale, e che i risultati del metodo di Marchi solo allora sono accettabili quando si riferiscono a fasci coerenti e compatti di fibre degenerate ».

Ed io rispondo: Chi ha acquistata esperienza personale della reazione osmio-bicromica del Marchi (sia adoperando il metodo originale o colla modificazione del Vassale) si convince dei grandissimi vantaggi che ha questo metodo di fronte a quello di Weigert-Pal nello studio delle degenerazioni secondarie specialmente nel primo stadio. Le riserve o le incertezze di pochi autori (Dejerine e Spiller, Mayer e

(1) *Rivista di patol. nervosa e mentale,* fasc. 11°, novembre, 1896, pag. 441, Firenze.

(2) *Arch. per le Scienze med.,* vol. XX, n. 13, pag. 373. Torino 1896.

qualche altro) e non della generalità degli osservatori, come asserisce il Lugaro, non costituiscono obbiezioni serie e non infirmano affatto la bontà del metodo. Per non ripetere cose abbastanza note io rimando chi ha poca pratica di questo metodo d'indagine anatomo-patologica ai lavori più recenti di Schäffer (1), Pellizzi (2), Durante (3), dove trovasi ancora ricca letteratura sull'argomento. Questi autori, basandosi sopra osservazioni positive, vengono alla conclusione — in accordo coi risultati di Marchi (1886), Marchi e Algeri (1886-87), Forel (1886), Darkschewtsch (1892), Moschaew (1893), Redlich (1893), Mayer (1894), Pusateri e D. Mirto (1896), Vassale (1891-96), Marchi (1896), ecc. ecc. — che: *a*) è impossibile confondere i granuli neri dovuti alla mielina alterata, messi in evidenza dalla reazione osmio-bicromica, colle gocciole di grasso descritte da Mayer nei tessuti normali; *b*) che la reazione è sempre specifica di un processo degenerativo, ed è escluso decisamente il sospetto di una reazione dovuta eventualmente a processo infiammatorio; *c*) che il metodo di Marchi ha importanza grandissima nell'indagine anatomo-istologica per il suo valore positivo (Schäffer) di fronte ai metodi di Weigert-Pal che possono dirsi soltanto negativi. La reazione osmio-bicromica difatti agisce esclusivamente e costantemente sulle fibre in via di degenerazione, essa ci dà risultati sicuri anche se si tratta di fatti degenerativi molto fini, di fibre isolate, sparse su una larga zona.

Sulla base di tante osservazioni di fatto si può concludere, contrariamente alle asserzioni non abbastanza fondate del re-

---

(1) Schäffer, *Arch. f. microscop. Anatomie*, 1894.

(2) Pellizzi, « Nuove ricerche sperimentali sulle degenerazioni secondarie spinali. — Id., « Sul decorso nel bulbo, nel cervello posteriore e nel cervelletto delle fibre degenerate in linea ascendente nei fasci periferici del cordone antero-laterale, e sui rapporti che contraggono i resti dei cordoni posteriori col corpo restiforme » (*Annali di Freniatria*, fasc. 1°, 1895).

(3) G. Durante, « Des dégénérescences secondaires du système nerveux ». Paris, 1895.

censore, che il metodo di Marchi non solo è riconosciuto prezioso per l'esperienza della *generalità* degli osservatori, ma ancora che è un grave errore ritenere al giorno d'oggi che i risultati di questo metodo siano solo accettabili quando si riferiscono a fasci coerenti e compatti di fibre degenerate; con questo apprezzamento il recensore viene a sostenere un assurdo, cioè che il metodo di Marchi vale a rilevare l'alterazione nelle singole fibre componenti un fascio degenerato e non per quelle che siano degenerate isolatamente.

2° La recensione continua così: « Dall'aver trovato punti neri disseminati nei peduncoli cerebrali il D[r] G. Mirto desume l'esistenza d'un sistema di connessione cerebello-cerebrale corrispondente a quello che hanno dimostrato le osservazioni fatte col metodo della reazione nera, ma che avviene per l'intermedio dei nuclei del ponte. Si avrebbe quindi il passaggio della degenerazione rilevabile col metodo di Marchi da un fascio di fibre a un altro attraverso un gruppo di cellule interposte. Ora tutte le osservazioni sinora fatte con questo metodo parlano contro la possibilità di un tale fatto. È noto che la degenerazione di una fibra separata dalla sua cellula di origine va soltanto sino alla terminazione di essa: nei cordoni posteriori, ad esempio, la degenerazione secondaria messa in rilievo dal metodo di Marchi, si arresta ai nuclei corrispondenti del bulbo, dove la reazione nera svela l'esistenza delle estreme terminazioni di essi ».

E io rispondo: Non si può accettare in una maniera così assoluta la proposizione enunciata dal recensore intorno alle degenerazioni secondarie, ciò equivarrebbe a disconoscere un gran numero di nuovi fatti che l'osservazione positiva, praticata specialmente col metodo di Marchi, ha messo nella maggior evidenza. Basterà dare un' occhiata alla letteratura di questi ultimi anni, segnatamente a partire dal 1885, nel qual tempo comparve il primo lavoro di Marchi e Algeri, per convincersi quanto siano stati artificiali e schematici i criteri dominanti sulle degenerazioni secondarie. L'esame di

numerosi casi clinici e sperimentali, suffragato dalla ricerca istologica (sia praticata col metodo di Marchi o con altri metodi), deve farci ritenere come esatta *la possibilità* delle degenerazioni propagate (degenerazioni *terziarie* di Sherrington, *propagate* di Durante, *trasmesse* o *combinate* di Klippel) non solo nelle vie sensitive, ma ancora nelle vie motrici (1). Sarà qui opportuno qualche ricordo: Marchi, ad es., per lesioni cerebellari trovò costantemente degenerazioni d'un gran numero di fibre del 3°, 5°, 8° e 12° paio e nelle radici spinali anteriori del lato opposto alla lesione (reperti che io stesso ho potuto riscontrare, insieme ad altri osservatori: Homen, Pellizzi, ecc.); Marchi e Algeri hanno trovato degenerazioni diffuse nei vari fasci della midolla (anche nei cordoni posteriori) consecutive a lesioni sperimentali in diverse zone della corteccia cerebrale, degenerazioni che spiegano invocando i rapporti anastomotici così intimi che collegano una provincia cellulare all'altra; altri autori (Sadmeyer, Strümpel, Greiwe, Durante) insistono sul fatto, rilevato per mezzo della reazione di Marchi o di altri metodi, che in alcuni casi sia stata notata l'integrità apparente dei nuclei di Goll e di Burdach intermediarî ai fasci sensitivi bulbari e midollari i quali erano contemporaneamente sede di degenerazioni secondaria a lesione cerebrale...... È evidente che i fatti da me osservati appartengono precisamente all'ordine di questi che ora riferisco e vorrà riconoscere il Lugaro che *nell'avere osservato fatti* che egli, inspirato alla teoria, esclude possano avvenire mi trovo in compagnia di Autori molto rispettabili!.... Tutte queste osservazioni hanno condotto la generalità degli autori a ritenere che le degenerazioni — walleriana e retrograda — *possono* avvenire non solo nel campo ristretto di una provincia cellulare, ma propagarsi

---

(1) Cfr. Durante, op. cit. a pag. 145, 167, 182. — Klippel in *Arch. de neurologie*, giugno 1896, pag. 417. — Klippel e Durante, « Des dégénérescences rétrogrades dans les nerfs périphériques et les centres nerveux » (*Revue de médecine*, 1895). — È da notare che questi autori si annoverano tra i fautori della teoria del neurone.

più o meno lontano ad altre provincie cellulari per condizioni senza dubbio multiple e complesse. Ma io confesso qui la meraviglia che provo vedendo che si vogliono disconoscere i fatti perchè parlano contro una teoria, anzichè pensare che la teoria non sia esatta! E la critica di Lugaro consiste tutta in ciò, che i fatti notati non si accordano colla teoria del neurone; ma essi invece si accordano benissimo colle conoscenze che in via non teorica si possiedono sul reticolo fondamentale nervoso (Golgi, Mondino, Fusari, Monti, Lugaro, ecc. ecc.). Eppure a queste conoscenze sulla rete nervosa fondamentale il Lugaro ha portato un contributo in tempi non remoti!

In base a queste conoscenze io avevo ragione di scrivere, a pag. 374 del mio lavoro, che nello studio delle alterazioni secondarie degenerative non bisogna esser dominati da preconcetti e accennavo opportunamente, da un canto alla vecchia legge di Waller-Gudden e dall'altro alla nuova teoria del neurone e della polarizzazione dinamica, teoria la quale non può attrarre chi ha culto dell'osservazione, giacchè oltre a disconoscere fatti anatomici assodati, si trova in opposizione con dati anatomici e fisiologici non impugnabili, e con questi stessi fatti anatomo-patologici che abbiamo esaminato.

Procedendo colla massima circospezione nell'interpretare i miei reperti ho stimato plausibile concludere a pag. 385: « che le ricerche anatomo-patologiche, i risultati sperimentali ottenuti colla reazione di Marchi, le nuove conoscenze di anatomia fina basate sulla reazione nera, collimano tra di loro per ammettere l'esistenza di un importante sistema di connessione cerebro-cerebellare diretto e incrociato attraverso il peduncolo medio del cervelletto e i peduncoli cerebrali. Questa via di connessione, in base alle conoscenze anatomiche che ora possediamo, non può avvenire che per l'intermedio della sostanza grigia del ponte » (1).

(1) Mi piace far qui rilevare che quasi contemporaneamente alla mia pubblicazione è comparsa una memoria del prof. G. Mingazzini (*Beiträge zur pathol. Anatomie u. z. allgem. Pathol.*, Bd. XX, H. 3, 1896) nella quale quest'A. tratta a fondo la questione delle vie cerebro-cerebellari, venendo alle stesse conclusioni alle quali sono pervenuto io.

E a pag. 389, — a proposito del peduncolo cerebellare superiore —: « Io non credo opportuno entrare per ora in una discussione più minuta delle alterazioni da noi riscontrate, giacchè non dobbiamo dimenticare che il metodo di Marchi non ci permette di spingere oltre le nostre deduzioni, le quali devono esser proporzionate alle scarse conoscenze anatomiche che possediamo. È perciò che non ho creduto proficua una disamina delle conclusioni troppo ipotetiche messe avanti da Forel, Meynert, Wernicke, sui rapporti tra i nuclei rossi e il cervello anteriore. D'altra parte, senza disconoscere il pregio dei contributi sperimentali intrapresi con altri metodi già dal Monakow, seguiti da Maheim, Widmer, Hösel, Seeger, Henschen, Witowscki, Mingazzini, ecc., in virtù dei quali ci sono già noti molti dei rapporti cerebro-cerebellari attraverso il *brachium conjunctivum*, ho voluto con proposito evitare tutte quelle deduzioni di fina anatomia le quali non possono sottrarsi allo stampo della subbiettività e che basate sopra teorie più o meno seducenti (come quella del neurone) non costituiscono un reale progresso nella via dell'osservazione positiva. Piuttosto ho stimato razionale limitare le mie interpretazioni ai dati di fatto acquisiti recentemente per mezzo dei metodi di tecnica più esatti e in ispecie di quello di Golgi ».

3° Non varrebbe certamente la pena rilevare l'ultima parte della recensione, giacchè l'A., riportando inesattamente alcune mie frasi, cade in apprezzamenti che non depongono in favore di una discussione seria e scientifica. Ma per adempiere colla maggiore esattezza il còmpito che mi sono proposto, sarà utile riportare quest'ultima parte degl'insegnamenti di cui è tanto prodigo il Dr Lugaro: « Ci sembra tanto più opportuno rilevare questi gravi errori del Mirto inquantochè egli, nell'introduzione del suo lavoro, dà con lusso di gravi parole prudenti consigli per mettere in guardia dai preconcetti e dal miraggio di nuove dottrine e richiamare al culto dell'osservazione. Ma anche in questa parte l'A. riesce poco felice:

quando dice che per giudicare dell'atrofia semplice o degenerativa non si ha altra base che quella di dati istologici molto grossolani, mostra di non conoscere la tecnica moderna di esame del sistema nervoso. Col dire che si ignorano le intime alterazioni anatomiche dell'elemento nervoso fa vedere che nulla è giunto a lui di tutta la ricca letteratura di citologia nervosa patologica che oggi fiorisce. E più che una semplice lacuna dimostra quando dice che l'atrofia da inerzia funzionale infirma la generalità della legge di Waller, ecc...».

Ora io ho scritto invece così: (a pag. 375) «Per giudicare dell'atrofia semplice o degenerativa noi non ci basiamo che sopra dati istologici molto grossolani, i quali per lo più rappresentano il reliquato ultimo di un processo già estinto: ignoriamo invece i *fatti più intimi e assai più importanti i quali riguardano le alterazioni anatomo-funzionali dell'elemento nervoso considerato nella sua struttura fibrillare e nei suoi rapporti con vie diverse di conduzione corrispondenti alle funzioni di cui esso è capace*». E più innanzi, a pag. 374: «E in verità se noi teniamo presente la struttura e *i rapporti complicati che contrae un elemento nervoso*, ci sorgono alla mente tanti quesiti ai quali nello stato attuale è assolutamente impossibile rispondere; per esempio noi possiamo soltanto supporre le condizioni svariatissime davanti alle quali il trofismo della cellula nervosa, riguardata come un sistema nervoso elementare, debba essere disturbato, ma non conosciamo queste leggi di biologia cellulare patologica».

Chi legge avrà compreso chiaramente come il recensore, forse non ricordando più quel linguaggio isto-citologico che mostrava comprender benissimo quando pubblicava qui da Palermo, suppone in me concetti diversi da quelli che le mie parole valgono a precisare tra citologi; egli vuol restringere il significato delle mie parole alle alterazioni oggi dimostrabili del solo protoplasma cellulare, mentre io parlo dei *fatti più intimi e assai più importanti i quali riguardano le alterazioni anatomo-funzionali dell'elemento nervoso considerato nella sua struttura fibrillare e nelle sue connessioni*

complicatissime. Che cosa dimostri quanto a lacune ed « a più che lacune » a sua volta il recensore quando crede che in questo campo possediamo conoscenze soddisfacenti, *una ricca letteratura*, anzi, *che fiorisce per illustrare i fatti normali e patologici*, non vorrei precisare! E non mi pare debba inoltre rimanere sorpreso il recensore se io scrissi e ora ripeto che ignoriamo le leggi di biologia cellulare patologica, che anzi, aggiungo subito, manca per ora la base indispensabile a tali conoscenze, essendoci del tutto sconosciute anche le leggi di biologia fisiologica: difatti nello stato attuale della scienza non è possibile in modo assoluto riferire una modalità funzionale determinata (sensitiva, motrice, psichica, sensoriale) a una morfologia o a una struttura speciale delle cellule nervose! Sono appena inizii, tentativi di abozzo di qualche prima supposizione logica in tale senso, quelli che emettono osservatori eminenti!

Tutti questi fatti devono esser presenti allo studioso anche nel campo dell'indagine isto-patologica, ed è su questo punto che io ho insistito, forse non abbastanza, nel mio lavoro con parole che non devono esser giudicate gravi, giacchè sono dirette precisamente a metterci in guardia dal miraggio di nuove dottrine e a richiamare chi troppo vaga nel campo delle ipotesi, al culto dell'osservazione. Cade poi qui opportuno osservare che non basta conoscere la ricca — ma non tutta aurea — letteratura di citologia nervosa che oggi fiorisce per possedere quei concetti esatti di patologia generale che solo la sagace prudenza dei maestri e il lungo tirocinio al tavolo anatomico può farci acquistare: lo studioso che, impaziente d'insegnare, si accontenta alla leggiera di metter in pratica qualcuno dei metodi di ricerca istologica momentaneamente in voga, dispregiando la cultura generale e il patrimonio scientifico accumulato dai nostri maggiori, vede dapertutto *nuovi dati* e *nuovi problemi* ed è spesso portato a costruire ipotesi le quali possono dimostrare anche buone attitudini d'ingegno ma non costituiscono sicuramente un progresso nella via dell'osservazione seria e positiva. Soltanto pensando

a queste condizioni di cose crediamo che il Dr Lugaro sia stato condotto in un suo recente lavoro di citologia « Sulle modificazioni delle cellule nervose nei diversi stati funzionali » (1) a ritenere che la condizione ideale per lo studio di una cellula *in riposo* si possa ottenere colla *lenta morte* dell'elemento. Difatti in questo lavoro egli per studiare le cellule nervose *in riposo* si è servito di gangli simpatici di animali *uccisi da cinque ore* col cloroformio, in altri casi poi, quasichè il tempo di cinque ore non dovesse soddisfare alla condizione ideale dell'esperimento, aspettava più a lungo lasciando trascorrere sino a *dodici ore* dalla morte dell'animale; così il riposo, lo vede ognuno, riesciva anche più completo negli elementi nervosi! D'altra parte per avere gradi svariati di attività in qualche modo *analoghi* alle modificazioni funzionali fisiologiche usava l'eccitamento faradico di gangli simpatici per un tempo variabile da 5 minuti a 7 ore, trascurando di ricorrere ad altri mezzi che meglio avrebbero potuto corrispondere alle condizioni normali di eccitabilità nervosa. L'A. inoltre credeva di poter escludere nei suoi esperimenti un' azione fisica diretta della corrente situando gli elettrodi a tre centimetri di distanza dal ganglio; e quale azione vorrebbe adunque aver ottenuta? quella chimica?... Ma è appunto l'azione polare che voleva evitare l'A., il quale non ha ricordato che questa, usando la corrente faradica, è trascurabile. Questi difetti fondamentali fanno sicuramente rinunziare a una recensione critica di tutto il lavoro; nè vale la pena di rilevare come i procedimenti tecnici messi in opera dall'A. per la misurazione micrometrica dell'elemento nervoso sieno stati (secondo l'espressione di Binet: *Année psychologique*, 1896, pag. 254) così complicati e artifiziosi da esporre a moltissime cause di errore (2). Del resto mi pare che non

---

(1) *Lo Sperimentale*, anno XLIX (Sezione Biologica, fasc. II).

(2) Intorno ai cambiamenti microscopici delle cellule nervose nelle loro attività funzionali è comparsa recentissimamente un'elaborata monografia del Dott. G Valenza (*R. Accademia delle Scienze fisiche e matematiche*, Napoli, 1895) che utilmente potrebbe esser consultata, specialmente

occorra insistere nell'analisi del lavoro, dovendo ancora attendersene la continuazione, giacchè l'A. trattando delle *modificazioni delle cellule nervose nei diversi stati funzionali* è soltanto arrivato, sin'ora, a misurare cellule del simpatico in condizioni di morte reale, paragonandole con altre sottoposte allo eccitamento faradico.

Da queste brevi osservazioni emerge chiaro come il còmpito della critica assennata non è in se stesso difficile, ma riesce invece assolutamente impossibile se non esiste una gran maturità di coltura che metta l'individuo in caso di annoverarsi tra i critici. Ma io credo che il D[r] Lugaro, che è giovane d'ingegno e di valore, potrà acquistare col tempo quella prudenza nell'osservazione e nei giudizi che è dote preziosa nei giovani studiosi.

---

a pag. 52 dove l'A. scrive: « Col miraggio di fondare nuove teorie, troppo si è voluto schematizzare e ridurre a *semplici segni grafici, a rette ed a curve, ad ascisse ed ordinate*, a movimenti nucleari, nucleolari, neuritici e dendritici la complessa funzione della cellula nervosa ».

Palermo, gennaio 1897.

NUOVE PUBBLICAZIONI

Oscar Schultze. — *Grundriss der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Säugethiere. Für Studirende und Aerzte.* — Erste Hälfte: Bogen 1-11 (Leipzig, W. Engelmann, 1896).

Nel primo capitolo l'A. tratta brevemente delle cellule sessuali dei mammiferi, e ne descrive la struttura e l'importanza nel processo della fecondazione, utilizzando i risultati delle più recenti indagini del **Nagel**, del **Sobotta**, ecc. Passa, poi, al fenomeno della segmentazione, riportando i risultati e qualche figura del lavoro di **Selenka** sull'ovo dell'*Opossum*, e alla formazione dei foglietti embrionali, che descrive con molta chiarezza e precisione sulla base, non solamente delle classiche ricerche del **Kölliker**, ma anche delle più recenti di **Strahl**, di **Carius** e proprie dell'Autore. Merita d'esser rammentato in modo speciale come dalla descrizione dello **Schultze** risulti evidente:

1°, che non la cavità di segmentazione primitiva, ma la doccia primitiva col suo prolungamento — il canal cordale — è omologa all'intestino primitivo, nei mammiferi;

2°, e che lo sviluppo del mesoblasto, nei mammiferi, come negli anfibi, s'inizia dalla parete dell'intestino primitivo, risp. dallo sbocco esterno del medesimo, o bocca primitiva.

Nel terzo e quarto capitolo studia le variazioni della forma generale dell'embrione e il suo ulteriore sviluppo. Il quarto capitolo è specialmente ricco di figure, in parte prese dalla 2ª edizione dell' « Embriologia » del **Kölliker**, in parte originali e molto dimostrative, sempre riguardanti embrioni di mammiferi.

Ma la parte che veramente costituisce il più gran pregio e che attrae più l'attenzione del lettore è quella in cui l'A. tratta degli involucri fetali e della placenta nelle differenti specie dei mammiferi. Essa occupa più di due terzi della prima metà dell'opera dello **Schultze**, è arricchita d'una quantità considerevole di figure originali e di schemi colorati anche originali, che facilitano di molto l'intelligenza dell'esposizione chiara e succinta.

Aspettando la seconda parte di questa pregevole opera, che può esser raccomandata non solamente agli embriologi, ma anche agli ostetrici, per lo sviluppo che l'A. dà allo studio degli annessi fetali, noi esprimiamo il nostro convincimento che il libro dello **Schultze** colma una lacuna

nella scienza, in quanto che noi invano cercheremmo nei più autorevoli trattati di embriologia generale e speciale, una descrizione così chiara e completa dello sviluppo dell'embrione dei mammiferi e dell'uomo in particolare. Prendendo le mosse dal classico libro del Kölliker, lo Schultze, suo discepolo, aggiunge in questo suo trattato elementare tutto quanto di nuovo è stato scoperto nel campo dell'embriologia dei mammiferi, cui egli stesso ha portato un contributo non indifferente.

FIL. BOTTAZZI.

F. Battistini. — *Rimedi nuovi.* — Torino, Unione Tipografico-Editrice. 18ↄ5.

Tra i nuovi trattati di terapia e farmacologia è, senza dubbio, degno di considerazione questo del Dott. Battistini.

La terapia va rapidamente perdendo quel carattere di empirismo che le era proprio nei tempi passati e tende sempre più ad informarsi a criteri chimici e fisiologici: in corrispondenza di questo movimento, la chimica continuamente fornisce alla medicina nuovi farmaci, che ora si sono fatti numerosissimi. È solamente uno studio profondo e critico di questi nuovi rimedi, nel quale le loro proprietà chimiche siano messe in rapporto con le fisiologiche, che può fornire al medico pratico il giudizio scientifico sul valore terapeutico di queste sostanze. A questo scopo appunto il Dott. Battistini ha diretta la sua pregevole opera, nella quale di ogni rimedio sono considerate la costituzione chimica, l'azione fisiologica, le applicazioni terapeutiche ed i pericoli che si possono presentare.

È da augurarsi che presto a questo primo volume, nel quale sono studiati i nuovi antipiretici, antireumatici, analgesici, anestetici, ipnotici, e nervini, seguano gli altri, di modo che il medico pratico possa trovare in quest'opera una guida completa e coscienziosa. E. ARMAN.

G. BIZZOZERO, *Direttore Responsabile.*

Torino — Tipografia VINCENZO BONA.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXI. N. 9.

Istituto Fisiologico della R. Università di Torino.

SULLA FUNZIONE RESPIRATORIA DEL NERVO VAGO

RICERCHE

DEL

Dott. **Zaccaria TREVES**
Assistente.

(Lavoro giunto alla redazione il 1° Novembre 1896).

(Tav. IV, V e VI)

Or è poco più di un anno, al Congresso internazionale di Fisiologia in Berna, tenni una comunicazione sull'argomento che ho posto a titolo di questa memoria. Altre ricerche in seguito mi distolsero dal curarne la pubblicazione e d'altra parte desideravo d'aumentare ancora il numero delle esperienze che potessero tornare in appoggio alle vedute che allora avevo manifestate.

La comparsa di alcuni recenti lavori sull'argomento mi indusse a non tardar oltre a presentare al pubblico i risultati da me ottenuti.

Edotto dalla esperienza altrui, cercai di mettermi per le mie ricerche nelle migliori condizioni, onde evitare le cause d'errore che più di frequente intervengono, secondo i diversi autori, ad oscurare i risultati già per sè complessi.

Il tratto cervicale del nervo pneumogastrico, isolato con tutta delicatezza, durante gli eccitamenti di diversa natura a cui lo si sottoponeva, era sempre tenuto accuratamente lontano dal contatto coi tessuti circostanti, o con goccie di liquidi che potessero dar luogo a correnti proprie del nervo. Gli elettrodi con cui si esperimentavano gli effetti dei varî eccitamenti elettrici, erano due fili di platino introdotti in tubi di vetro a stretto diametro e saldati ad essi tubi nel loro punto d'entrata; i due tubi di vetro, lunghi sei centimetri circa, erano saldati pel capo aperto e perpendicolarmente ad un tratto di tubo di vetro dello stesso diametro, il quale nel suo lume accoglieva le anse con cui i due fili di platino terminavano.

Il nervo, preparato per il tratto più lungo possibile, veniva con un filo introdotto nel tubo di vetro trasversale e quindi adagiato sulle due anse di platino. L'estremità del tubo di vetro trasversale rivolta verso la testa essendo leggermente tirata alla fiamma, e l'altra estremità alquanto piegata verso l'alto, il nervo restava in tal guisa completamente isolato da tessuti e da liquidi e nel tempo stesso protetto da una troppo rapida evaporazione. Salvo rari casi in cui li si voleva espressamente esaminare, gli eccitamenti elettrici esageratamente intensi erano evitati; e se una volta il nervo li aveva subìti, non si teneva più conto dei risultati che potevansi osservare con successivi eccitamenti meno forti.

Il pericolo, poi, che correnti unipolari potessero influire sul nervo, veniva evitato munendo il circuito di un filo scaricatore che andava al suolo (1).

Oltre a queste circostanze, emerge dalla letteratura che altre

---

(1) Non ho creduto di potermi esimere da tutte queste precauzioni, quantunque il pericolo di certe complicazioni sia oramai riconosciuto assai minore di quello che si sia altre volte affermato. **Lewandowsky** in un suo recente lavoro ha fatto brevemente lo spoglio di quanto si conosce nella letteratura sull'influenza che possa esercitare sugli effetti respiratori degli eccitamenti del capo centrale del N. vago l'eccitazione contemporanea delle fibre non respiratorie dallo stesso nervo, o quella di altri nervi posti in vicinanza del suo decorso, laringei, frenico, ecc. E ne conchiuse:

a) l'eccitazione contemporanea di fibre nervose non appartenenti al tronco polmonare del N. vago costituisce, rispetto agli effetti dell'eccit. del capo centrale di questo nervo, una causa d'errore affatto trascurabile.

b) lo stesso si dica per le diffusioni di correnti e correnti unipolari che agiscano su nervi vicini (se ne togli il N. frenico ed altri rami del plesso brachiale e cervicale, il cui eccitamento ha per effetto un restringimento del torace (**Gad**)).

cause meno facili ad afferrare ed eliminare concorsero ad impedire che anche i più eccelsi fisiologi, ad onta degli sforzi più diligenti e delle ricerche più acute, trovassero sinora una soluzione soddisfacente del problema che ci interessa.

Tra di esse va in prima linea la impressionabilità straordinaria del meccanismo respiratorio, specialmente negli animali superiori, di fronte a tutte le influenze esterne; per ovviare ad essa si era consigliato di ricorrere alla narcosi durante l'esperienza. Ma da un lato le ricerche accurate di Knoll sull'azione dell'etere e del cloroformio sui movimenti respiratorii e sulla circolazione dimostrarono che l'uso di tali mezzi era mal sicuro per l'azione nociva che esercitano sul centro respiratorio e poco adatto perchè essi stessi alterano per virtù propria il respiro (1), siano i vaghi intatti o recisi; d'altra parte la cloralizzazione, anche in misura rigorosamente determinata, sopratutto dalle esperienze di Rosental, non diede sempre i risultati attesi, nè mai si potè con sicurezza evitare i pericoli provenienti dall'azione specifica del cloralio sulla funzione respiratoria. Di più troppo soventi si sente in questo genere di ricerche il desiderio ed il bisogno di persuadersi in qual guisa l'animale, in condizioni assolutamente normali, cioè libero da qualsiasi influenza di cui l'importanza in relazione collo scopo delle nostre ricerche è troppo difficile a determinare, risponde agli attacchi che vengono direttamente portati sul meccanismo respiratorio.

Queste circostanze indussero gli ultimi esperimentatori a limitare le ricerche su animali che per loro natura, senza venir narcotizzati, non reagiscano troppo vivacemente e si conservino in una relativa tranquillità durante l'esperienza; tali sono i conigli, sui quali esclusivamente eseguii gli studi di cui ora m'accingo ad esporre i risultati.

L'animale subiva in ogni esperienza le seguenti operazioni preparatorie: tracheotomia ed esofagotomia, isolamento per la maggior estensione possibile dei due nervi vaghi nel loro tratto cervicale. La tracheotomia era indispensabile negli animali giovani per evitare il pericolo che, per la paralisi consecutiva al taglio dei pneumogastrici, le corde vocali, ancor troppo flessibili, potessero rovesciandosi addossarsi e provocare asfissia per occlusione della glottide; negli altri animali eseguii la stessa operazione, sebbene non indi-

---

(1) Knoll, « Influenza dell'etere e del cloroformio sui movimenti respiratori e sulla circolazione » (*Wien. Sitzungsber.*, 1876).

spensabile, affinchè le condizioni di esperienza fossero in ogni caso uguali per quanto possibile.

L'esofagotomia veniva praticata allo scopo di introdurre nel cavo toracico, per la via dell'esofago, una canula, che, messa in comunicazione con un timpano di Marey, era destinata a trascrivere le variazioni di pressione endotoracica e quindi le oscillazioni respiratorie (Rosenthal, Luciani).

La sorgente ordinaria degli eccitamenti elettrici da me usata era un elemento Leclancé, che animava una slitta di Du Bois-Reymond, dal cui rocchetto indotto partiva la corrente che recavasi al nervo. Un metronomo segnava in secondi il tempo, il quale per mezzo di un apparecchio magneto-elettrico veniva trascritto sotto la curva del respiro sul cilindro affumicato di un motore Baltzar. Un altro apparecchio magneto-elettrico scrivente poteva venire chiuso ed aperto con corrente propria nel momento stesso in cui si chiudeva od apriva la corrente che andava al nervo. Così potevo ad intervalli regolari eccitare il nervo per una durata di tempo nota, che veniva scritta sul cilindro parallelamente al tracciato della respirazione.

Con questa semplice disposizione d'esperienza, e tenendomi strettamente alle precauzioni sopra accennate, procedetti all'adempimento del còmpito prefissomi, studiare cioè, direi quasi *ex novo*, senza preconcetti, l'effetto dell'eccitamento del capo centrale del vago, e procacciarmi una personale esperienza, che mi permettesse di farmi un concetto mio proprio, di fronte alle polemiche vivissime ed ancora aperte che sono insorte sopra questo argomento. Era necessario fare completa astrazione dai risultati diversi e dalle opinioni le più disparate e strenuamente sostenute dagli autori.

Trascorrendo l'immensa letteratura che oramai si possiede sulla funzione respiratoria del nervo vago, dalle prime osservazioni di Traube sino ai giorni nostri, non si può a meno di ricevere l'impressione che anche qui, come in generale succede in tutte le questioni scientifiche, ha nociuto assai al progresso della verità lo sforzo che si fece quasi sempre e da ogni parte di costrurre sulla base di fatti, più o meno importanti, nè sempre generalmente ammessi, delle teorie originali, che naturalmente riuscivano troppo unilaterali, incomplete, aumentavano la confusione, causando perdita di tempo e distogliendo non di rado dal giusto sentiero i successivi ricercatori.

Come effetto tipico degli eccitamenti elettrici leggieri, portati mediante una corrente indotta sul capo centrale del

N. vago, fu descritto da Traube prima, da Rosenthal poi un accelerarsi ed insuperficialirsi della escursione respiratoria, con passaggio del torace in una posizione più o meno fortemente inspiratoria. Aumentando l'intensità dell'eccitamento, l'effetto si trasforma in un vero tetano inspiratorio. Esagerandola, si hanno talora effetti espiratorî che Rosenthal attribuì al diffondersi dell'eccitazione ad altri nervi posti nelle vicinanze del pneumogastrico. Questo concetto dominò quasi indiscusso fino al 1882. Dopo quest'epoca andò guadagnando terreno l'opinione, già in antecedenza manifestata da alcuni pochi, che gli effetti dell'eccitamento del capo centrale del N. vago non fossero *esclusivamente* inspiratorî. La frequenza con cui si ottennero effetti *espiratorî* da quasi tutti gli sperimentatori, lo studio delle circostanze che più specialmente favoriscono la comparsa di questi *effetti espiratorî*, e la dimostrazione sperimentale arrecata da taluni che gli effetti *espiratorî* della eccitazione di altri nervi e specialmente del laringeo superiore contemporanea a quella del vago non dovevano necessariamente sopraffare quelli inspiratorî spettanti all'irritazione del pneumogastrico, diedero origine alle opinioni più disparate fra di loro; taluni conchiusero addirittura che l'eccitamento del capo centrale del vago aveva di norma effetti espiratorî (Rosenbach, Wagner); altri indicarono nella narcosi e nelle condizioni affini dj abbattimento dei centri la causa della prevalenza dei fenomeni espiratorî (Fredericq); altri fecero consistere l'effetto degli eccitamenti elettrici sul capo centrale del vago in un abbassamento dell'attività del centro, per cui viene limitata, secondo il momento della respirazione in cui l'eccitamento capita, ora la inspirazione ora la espirazione, cercando in tal guisa di conciliare tutte le curve diverse ottenute (Wedenskij); altri ancora non vedendo via d'uscita soddisfacente, ammisero che all'eccitamento del capo centrale del vago possono seguire indifferentemente effetti inspiratorî od espiratorî, non a seconda dell'intensità della natura dell'eccitamento o delle condizioni artificiali delle nostre esperienze, ma per circostanze

a noi ignote, naturali, insite negli animali su cui si esperimenta (Meltzer, Kander).

Come bene osserva Lewandowsky, nel suo recente lavoro (1), quest'ultima teoria, che sarebbe la più spiccia e la più comoda, è pur la meno soddisfacente; la fisiologia tutta quanta ci ha avvezzati a ritenere che un dato nervo, in una data serie d'animali almeno, regga la funzione, che ne dipende, sempre in un medesimo senso, determinato da una legge costante, sempre che si verifichino le condizioni fisiologiche necessarie perchè il fenomeno avvenga.

Poichè numerose esperienze di autori diversi ci assicurano che gli eccitamenti portati su altri nervi o sulle fibre non respiratorie del vago non intralciano in generale gli effetti che si debbono ottenere dall'eccitamento delle fibre respiratorie di questo tronco, viene a perdere molta della sua importanza la diffusione di correnti, considerata come causa di alterazione dei risultati.

Quanto alla influenza che avrebbe sul risultato dell'eccitamento il momento respiratorio con cui esso coincide, tolto il Wedenskij, non so che altri l'abbia presa in grande considerazione; nè io, nelle mie esperienze, ebbi modo di confermarla. Resta ancora l'ipotesi che, in condizioni di depressione anormale, il centro respiratorio, non possa reagire come normalmente ad eccitamenti portati ad esso per la via del vago; e la difficoltà in cui ci troviamo di renderci conto sempre dello stato reale del centro, ci spiegherebbe l'apparente incostanza e le contraddizioni che crediamo di rilevare negli effetti di questi eccitamenti. È indubitato però che anche nei casi in cui a minor diritto si potrebbe parlare d'un'alterazione o indebolimento del centro respiratorio, questa incostanza negli effetti specialmente degli eccitamenti leggieri non si può negare. I dati più frequenti, che emergono dalle esperienze di tutti gli autori, come ben riassume Lewandowsky, sono:

(1) Max Lewandowsky, « Die Regulirung der Athnumg » (*Du-Bois-Reymond's Archiv. Physiol. Abth.*, 1896).

graduale passaggio al silenzio inspiratorio, per eccitamenti elettrici gradatamente crescenti, entro certi limiti, e silenzio espiratorio per eccitamenti troppo forti.

Ma con ciò non è ancora soddisfatto il desiderio di trovare una legge costante che ci spieghi tutte le forme sotto cui si presenta l'effetto dell'eccitamento del capo centrale del vago.

Lewandowsky (1) avrebbe dalle sue esperienze ricavato una simile legge che egli riassume così:

l'effetto dell'eccitamento cambia regolarmente coll'intensità della corrente impiegata; le più leggiere correnti agiscono senza eccezione inibendo la inspirazione, che diventa meno profonda senza che cambi nè il livello della espirazione, nè il ritmo, nè la forma del respiro; correnti progressivamente crescenti hanno per effetto una graduale inversione della curva nel senso della inspirazione; correnti troppo forti dànno manifestazioni di dolore e corrispondenti movimenti respiratorii irregolari.

Mi pare che questa legge pecchi, mi si passi l'espressione, di troppa schematicità; essa risente della tendenza dell'autore, quale traspare da tutto l'insieme del lavoro, a voler riconoscere come fatto indubbio e costante l'*azione specifica espiratoria* (inibitrice della inspirazione) *degli eccitamenti elettrici leggieri*, sia di corrente indotta che di corrente continua, per servirsene come base ad una teoria generale da lui vagheggiata, o meglio per portare nuovo e più saldo appoggio alla teoria già sostenuta da Gad, che il N. vago contiene unicamente fibre inibitrici della inspirazione (2).

Nella raccolta dei miei tracciati trovo anch'io degli esempi in cui il primo effetto ottenibile per mezzo di una corrente indotta, che agisca sul capo centrale del vago, consisteva nell'inibizione della inspirazione, la quale diventava meno profonda, senza che cambiasse in modo notevole il livello dell'espi-

---

(1) Lewandowsky, L. c.

(2) Avrò occasione di far rilevare come questa non sembra più essere l'opinione attuale di Gad sull'argomento.

razione; io ne presento per brevità un solo esempio (Fig. 1, Tav. 1). L'inibizione poteva esser più o meno accentuata; però, come Lewandowsky, silenzio in espirazione non potei mai osservare neppur io, finchè l'animale sottoposto alle esperienze si conservava in buone condizioni; ma se le condizioni dell'animale s'erano aggravate o perchè fosse già trascorso troppo lungo tempo dal taglio dei vaghi, o perchè l'animale fosse stato troppo a lungo tenuto fisso sull'apparecchio di contenzione, o che il coniglio fosse vicino a morire, l'effetto espiratorio di eccitamenti leggerissimi era assai più intenso (Fig. 2, Tav. 1) e poteva anzi assumere la forma di un assoluto silenzio espiratorio, talora assai prolungato (Fig. 3, Tav. I); in questi casi non si poteva più giungere ad ottenere alcun effetto inspiratorio, per quanto si aumentasse l'intensità dell'eccitamento. La Fig. 1 mostra eziandio il leggiero allungamento della pausa respiratoria e l'accorciamento, oltre che della profondità, della durata dell'inspirazione, pure accennate da Lewandowsky; sicchè è molto spiccata in questi tracciati una specie di inversione della curva del respiro normale, per cui le valli, corrispondenti alle protratte inspirazioni si restringono, e gli apici, corrispondenti agli intervalli tra l'una e l'altra respirazione, diventano più ampii. La frequenza del respiro non viene modificata.

Ma se in questi casi la concordanza tra i risultati miei e quelli di Lewandowsky è completa, in molti altri essa non esiste più affatto. *Soventi, per quanto graduassi diligentemente l'intensità dell'eccitamento, non mi fu possibile ottenere l'effetto espiratorio sopra descritto, disgiunto da un notevole acceleramento del respiro* (Fig. 4 e 5, Tav. 1). *Altre volte questo acceleramento del respiro pigliava anzi il sopravvento sull'effetto espiratorio che era appena accennato* (Fig. 6, Tav. 1).

Poichè le curve, quali alla Fig. 1, osservate tanto da Lewandowski che da me, non possono interpretarsi altrimenti che come un'inibizione dell'inspirazione, queste altre, da me osservate e che a Lewandowsky pare siano sfuggite, le

quali ci rappresentano un effetto contrario eppur contemporaneo alla inibizione dell'inspirazione, quale significato possono avere? Secondo me non si può vedere in esse che un fenomeno di *inibizione della espirazione;* e come primo argomento in appoggio a questo concetto, faccio notare la circostanza che emerge con tutta chiarezza dai tracciati che l'*acceleramento del respiro ha sempre luogo prevalentemente a danno dello spazio che intercede tra l'espirazione e la inspirazione successiva.*

In seguito al taglio dei due nervi vaghi il respiro normale si modifica più o meno profondamente.

Talvolta, e questo si osserva quando l'operazione venne fatta in guisa da far subire al nervo il minore maltrattamento possibile, immediatamente al taglio succede un semplice spostamento della curva respiratoria nel senso dell'inspirazione; altre volte sono una o più inspirazioni protratte; altre volte ancora è un passeggiero tetano inspiratorio; eccezionalmente osservai seguire immediatamente al taglio due o tre inspirazioni fortemente ridotte in profondità, seguite da altre che gradatamente raggiungono la profondità primitiva per poi sorpassarla; soventi compaiono poi, comunque si comporti l'inspirazione, lunghe pause tra una inspirazione e l'altra, che permangono a caratterizzare il respiro degli animali vagotomizzati.

Comunque sia, ben presto la posizione media del torace ritorna verso la normale; si ripristina nella curva il tratto espiratorio, che anzi non tarda a modificarsi in guisa da esprimere delle vere espirazioni attive.

A questi caratteri espiratori che la respirazione assume, dopo quel primissimo stadio più o meno chiaro e durevole di esagerata e permanente inspirazione, Lewandowsky pare voglia attribuire nessun altro significato che quello di spossatezza graduale del centro respiratorio. Non credo che si possa interpretare in simil guisa una forma di respiro che talora succede così immediatamente al taglio dei due nervi vaghi da nascondere il primo periodo, l'inspiratorio, e da es-

sere stata per lungo tempo considerata come la forma tipica del respiro dopo la doppia vagotomia; mi pare invece che, pel poco tempo che è trascorso dal taglio dei pneumogastrici, il centro respiratorio non può essere ancora troppo alterato, e quindi dalle condizioni in cui il centro si trova non possa venire considerevolmente menomata l'attendibilità degli effetti che conseguono ad eccitamenti faradici portati sul capo centrale del vago in questo momento dell'esperienza.

D'altra parte volendo cercare una conferma persuasiva all'opinione sovraesposta, che la modificazione subìta dal respiro consecutivo alla vagotomia per eccitamenti elettrici leggieri possa essere l'espressione di un'inibizione dell'espirazione, bisogna di necessità tener conto di quel che si osserva nell'animale, nel respiro del quale si riscontra palese una fase di espirazione attiva.

Del resto poi faccio notare, come risulta dai tracciati che presento, che, per quanto leggerissima, accanto all'inibizione espiratoria, di cui descriverò i caratteri fra poco, si presenta pur sempre l'inibizione inspiratoria, consistente, come al solito, in una minor profondità della inspirazione; ora, stando alle osservazioni di Lewandowsky, l'inibizione inspiratoria non comparisce, che assai difficilmente, se la dispnea è già manifesta; dunque le mie curve sarebbero state ottenute in un periodo in cui la dispnea, come espressione di un deterioramento del centro respiratorio, non esisteva ancora e non poteva ancora alterare essenzialmente la genuinità degli effetti consecutivi agli eccitamenti del capo centrale del N. vago.

Tenendo conto di queste avvertenze, bisognerà riconoscere *che come effetto di eccitamenti elettrici appena efficaci, oltre alla inibizione della inspirazione, o sola o contemporanea ad essa, si può pure osservare l'inibizione della espirazione* (Fig. 7, 8, 9, Tav. 1), senza che la frequenza del respiro si modifichi notevolmente.

Nè soltanto i tracciati, ma anche la semplice ispezione dell'animale mi permise di rilevare l'inibizione espiratoria colla

massima facilità e di farlo rilevare da coloro che assistevano all'esperienza. Le respirazioni dell'animale vagotomizzato si succedevano in tre fasi ben distinte:

a) inspirazione rapida, più o meno esageratamente profonda, breve pausa inspiratoria; forte dilatazione delle narici. Tratti 1, 1, 1 nelle Fig. 7, 8, 9;

b) espirazione passiva, più rapida della inspirazione che l'aveva preceduta; la cassa toracica, corrispondentemente alla dilatazione esagerata dapprima subita, passava per elasticità in una posizione di restringimento esagerato, da cui ben tosto tornava nella posizione d'equilibrio; le narici si rilasciavano in modo da chiudersi quasi linearmente. Tratti 2, 2, 2;

Per errore di litografia, venne omesso di segnare i numeri 1, 2, 3 indicati nel testo alle figg. 7, 8, 9 Tav. I, alle fasi corrispondenti del respiro, limitate nei tracciati da piccoli tratti divisorii. L'intelligente lettore potrà facilmente correggere questa dimenticanza.

Inoltre le tavole IV, V, e VI annesse al lavoro vennero nel testo designate come tavole 1, 2 e 3.

il movimento di dilatazione preinspiratorio; le pareti addominali non si contraevano più nè si notava l'infossamento delle pareti toraciche ai lati dello sterno; vi si poteva osservare al più un leggiero tremolio muscolare attraverso alla cute. A tutto ciò corrisponde nei tracciati la riduzione o la totale scomparsa del tratto orizzontale e del secondo tratto ascendente della espirazione; gli apici superiori della curva respiratoria perdono la loro forma più o meno appiattita e la loro ampiezza per divenire stretti ed appuntiti. La forma dell'inspirazione può restare quasi immutata; solo si riduce, in generale, di alquanto la sua profondità.

Gli effetti respiratorii, adunque, *di eccitamenti elettrici appena sensibili portati sul capo centrale del vago, sono di doppia natura*, *inibitori della inspirazione e della espi-*

sere stata per lungo tempo considerata come la forma tipica del respiro dopo la doppia vagotomia; mi pare invece che, pel poco tempo che è trascorso dal taglio dei pneumogastrici, il centro respiratorio non può essere ancora troppo alterato, e quindi dalle condizioni in cui il centro si trova non possa venire considerevolmente menomata l'attendibilità degli effetti che conseguono ad eccitamenti faradici portati sul capo centrale del vago in questo momento dell'esperienza.

D'altra parte volendo cercare una conferma persuasiva all'opinione sovraesposta, che la modificazione subìta dal respiro consecutivo alla vagotomia per eccitamenti elettrici leggieri possa essere l'espressione di un'inibizione dell'espirazione,

manifesta; dunque le mie curve sarebbero state ottenute in un periodo in cui la dispnea, come espressione di un deterioramento del centro respiratorio, non esisteva ancora e non poteva ancora alterare essenzialmente la genuinità degli effetti consecutivi agli eccitamenti del capo centrale del N. vago.

Tenendo conto di queste avvertenze, bisognerà riconoscere *che come effetto di eccitamenti elettrici appena efficaci, oltre alla inibizione della inspirazione, o sola o contemporanea ad essa, si può pure osservare l'inibizione della espirazione* (Fig. 7, 8, 9, Tav. 1), senza che la frequenza del respiro si modifichi notevolmente.

Nè soltanto i tracciati, ma anche la semplice ispezione dell'animale mi permise di rilevare l'inibizione espiratoria colla

massima facilità e di farlo rilevare da coloro che assistevano all'esperienza. Le respirazioni dell'animale vagotomizzato si succedevano in tre fasi ben distinte:

a) inspirazione rapida, più o meno esageratamente profonda, breve pausa inspiratoria; forte dilatazione delle narici. Tratti 1, 1, 1 nelle Fig. 7, 8, 9;

b) espirazione passiva, più rapida della inspirazione che l'aveva preceduta; la cassa toracica, corrispondentemente alla dilatazione esagerata dapprima subìta, passava per elasticità in una posizione di restringimento esagerato, da cui ben tosto tornava nella posizione d'equilibrio; le narici si rilasciavano in modo da chiudersi quasi linearmente. Tratti 2, 2, 2;

c) lenta e forte contrazione delle pareti addominali; addentrarsi delle pareti laterali del torace, sopratutto in vicinanza dello sterno; dilatazione moderata delle narici. Tratti 3, 3, 3.

A questa fase della espirazione attiva si collegava immediatamente la prima fase della successiva respirazione.

Ora, non appena avvicinando i due rocchetti della slitta di Du Bois-Reymond ottenevo l'intensità di eccitamento sufficiente a produrre un qualche effetto, questo consisteva nella scomparsa netta della 3ª fase; le narici non eseguivano più il movimento di dilatazione preinspiratorio; le pareti addominali non si contraevano più nè si notava l'infossamento delle pareti toraciche ai lati dello sterno; vi si poteva osservare al più un leggiero tremolio muscolare attraverso alla cute. A tutto ciò corrisponde nei tracciati la riduzione o la totale scomparsa del tratto orizzontale e del secondo tratto ascendente della espirazione; gli apici superiori della curva respiratoria perdono la loro forma più o meno appiattita e la loro ampiezza per divenire stretti ed appuntiti. La forma dell'inspirazione può restare quasi immutata; solo si riduce, in generale, di alquanto la sua profondità.

Gli effetti respiratorii, adunque, *di eccitamenti elettrici appena sensibili portati sul capo centrale del vago, sono di doppia natura, inibitori della inspirazione e della espi-*

razione, e si possono offrire all'osservazione o isolati o sovrapposti gli uni agli altri (1).

---

(1) Gad accenna a modificare notevolmente le opinioni emesse in altri tempi riguardo all'esistenza di un unico o di un doppio ordine di fibre respiratorie nel N. pneumogastrico. Nella sua memoria « Die Regulierung der normalen Athmung » (*Du Boys-Reymond's Archiv*, 1880), ammetteva le fibre inibitrici dell'inspirazione secondo il concetto di Hering e Breuer; ma non accettava la teoria di questi autori nella parte che spiega l'insorgere dell'inspirazione. Nel recente suo trattato invece (I. Gad und I. F. Heymans, « Kurzes Lehrbuch der Physiolog. des Menschen », 1892) si legge a pag. 410: « Noi troviamo nel pneumogastrico cervicale delle fibre nervose che sono eccitate per mezzo della dilatazione del polmone e che esercitano un'azione *inibitrice sull'inspirazione*, *eccitante sull'espirazione*. Accanto ad esse delle altre che sono eccitate dalla diminuzione del volume polmonare e di cui *l'azione riflessa consiste nello stimolare l'inspirazione* ». Dunque accanto alle fibre *inibitrici dell'inspirazione*, *eccitanti l'espirazione*, ve ne sarebbero delle *stimolatrici della inspirazione*, che data la natura funzionale, nel suo complesso inibitoria, del vago, e data la permanenza dello stimolo inspiratorio del sangue sul centro, che dovrebbe rendere inutile ogni ulteriore apparecchio stimolatore dell'inspirazione, si potrebbero forse con maggior diritto, a parer mio, chiamare *inibitrici della espirazione*.

Il fatto sperimentale su cui il nuovo concetto di Gad si basa è che sopravviene un' inspirazione profonda nel momento della produzione d'un pneumotorace, se i pneumogastrici sono intatti. Ebbene, a proposito di questa stessa esperienza, Lewandowsky, che pare si prefigga il cómpito di interpretare tutti i fatti in modo che entrino nel quadro della vecchia teoria di Gad, lievemente modificata, non accetta neppur lui l'idea delle *fibre stimolatrici della inspirazione*, ma parlando dell'eccitazione naturale delle terminazioni del vago nei polmoni, ed appoggiandosi alle ricerche di Löwy, « Ueber den Tonus des Lungenvagus » (*Arch. f. die Gesammte Phys.*, B. XLII), così si esprime: « Anche nel respiro normale l'inibizione inspiratoria non si interromperebbe mai, solo oscillerebbe nella sua intensità secondo la profondità delle escursioni polmonari. L'effetto inspiratorio del collasso polmonare è una « Ausfallerscheinung »; proviene non dall'eccitamento di fibre inspiratorie, bensì dalla soppressione degli stimoli delle fibre del N. vago inibitrici della inspirazione.

Comunque, Gad indotto per altra via che non la diretta osservazione, come a me succede, ad ammettere l'esistenza di due ordini di fibre antagoniste fra di loro, viene naturalmente condotto ad esprimer il concetto che ora sto per isvolgere, e che egli accenna in queste parole: « A causa della presenza di categorie antagoniste di fibre nervose nel pneumogastrico cervicale, non è possibile di predire con certezza quale sarà l'effetto dell'eccitazione elettrica di questo nervo, per quanto concerne la respirazione ».

La considerazione di questo fatto può da sola spiegarci la variabilità delle forme che le curve possono assumere; la circostanza che il fenomeno è la risultante di due forze, di cui gli effetti sono tra di loro opposti, ci permette di comprendere perchè una volta la curva del respiro assuma l'impronta prevalentemente inspiratoria, un'altra l'espiratoria, altre volte infine mostri un andamento intermedio (limitazione della profondità con aumento della frequenza del respiro) che non ci sapremmo spiegare se non avessimo in altri casi l'opportunità di osservare isolatamente l'uno o l'altro dei due coefficienti.

L'escursione grafica corrispondente alla espirazione attiva, per quanto profonda, è sempre molto meno estesa di quella che corrisponde all'inspirazione; se entrambe le fasi respiratorie attive venissero nel tempo stesso inibite completamente si avrebbe un silenzio respiratorio ad un livello corrispondente agli apici espiratori del respiro normale quale è prima del taglio dei nervi vaghi, quando l'espirazione attiva si può ritenere come nulla (1); se invece l'inibizione non è assoluta, la linea degli apici inspiratori nei tracciati si solleverà, avvicinandosi alla linea sopra accennata, corrispondente alla inibizione completa, di più di quanto non s'abbassi la linea degli apici espiratorii. Se l'inspirazione è già inibita da eccitamenti per cui l'espirazione non risente ancora alcuna influenza, avremo solo il sollevamento delle punte inferiori ed il prolungamento più o meno accentuato delle pause respiratorie. Se l'espirazione attiva è così poco spiccata da produrre nel tracciato solo un prolungamento leggiero delle pause espiratorie, l'inibizione di essa potrà venire semplicemente

---

(1) Il livello a cui dovrebbe avvenire il silenzio respiratorio nel caso di completa inibizione di ogni stimolo sia espiratorio che inspiratorio, dovrebbe anzi essere alquanto più alto di quello sopradetto, perchè si riconosce in generale che, nella massima parte dei casi, le così dette *pause respiratorie*, corrispondono non ad un arrestarsi del torace in equilibrio, ma in una posizione che ne distà in modo costante.

Gad, « Ueber apnoë und über die in der Lehre von der Regulirung der Athemthätigkeit angewandte Terminologie ». 2 Vorlesungen in Univ. Berlin, 1880.

rappresentata da un apparente acceleramento del ritmo respiratorio; se è più accentuata, la sua inibizione sarà indicata nel tracciato dalla soppressione del tratto orizzontale e dal tratto ascendente preinspiratorio che caratterizzano l'espirazione attiva; e frattanto l'inspirazione può non risentire effetto alcuno dall'eccitamento, o, se a sua volta viene inibita, ne avremo indizio nel tracciato dal sollevarsi degli apici inspiratorî che si avvicinano più o meno al livello che avrebbero nelle condizioni d'equilibrio del torace, libero da ogni stimolo respiratorio. Analogamente a quanto ha osservato Lewandowsky e come ripeterò in seguito, colla scorta dei relativi tracciati, in circostanze normali non si riesce ad avere un'inibizione completa dell'inspirazione; se si aumenta l'intensità della corrente per ottenere questo intento, all'inibizione si sostituisce uno stato inspiratorio tetanico, rappresentato nei tracciati da un silenzio respiratorio ad un livello che si abbassa tanto più verso la base della curva, magari sorpassandola, quanto più è forte l'eccitamento. Questo fatto, come vedremo, potei confermarlo sperimentando sulla inspirazione isolata; la natura stessa delle cose impedisce di poter constatare collo stesso metodo se anche per l'espirazione eccitamenti esageratamente intensi avrebbero un effetto positivo anzichè inibitorio; ma se anche ciò fosse, per la prevalenza dell'apparecchio muscolare inspiratorio sull'espiratorio, si può arguire, che dal momento in cui l'eccitamento è così intenso da darci il tetano inspiratorio, ogni effetto suo sulla espirazione verrebbe assorbito nè comparirebbe nei tracciati.

Secondo lo schema ora esposto, sarebbe, a parer mio, senza troppi sforzi spiegata tutta la serie degli effetti respiratorii che si osservano portando eccitamenti gradatamente crescenti d'intensità sul capo centrale del nervo vago, cioè:

diminuzione della profondità della inspirazione; riduzione o scomparsa della fase espiratoria attiva; diminuzione della profondità del respiro ed aumento della frequenza, restando fermo il livello degli apici espiratorii, talora invece sollevandosi questi oltre il normale;	effetti che si presentano o isolati o contemporaneamente, in seguito agli eccitamenti appena sensibili.

acceleramento del respiro e limitazione dell'escursione respiratoria sia nel senso della espirazione che in quello della inspirazione: intorno ad una posizione media del torace che corrisponde a un dipresso a quella che il torace avrebbe nella respirazione normale (Fig. 10, Tav. I).	per eccitamenti un po' più intensi.
fusione dei movimenti respiratori e passaggio del torace in una posizione di inspirazione permanente, più o meno accentuata.	per forti eccitamenti.

Quanto all'effetto degli eccitamenti esagerati non ho che a confermare l'opinione di Lewandowsky, che lo considera come irregolarità del respiro, manifestazione di dolore.

Un simile modo di vedere ci potrebbe eziandio chiarire alcune particolarità che si osservano nelle modificazioni che il respiro normale subisce in conseguenza del taglio del vago. Secondo Gad per vedere nella sua purezza il fenomeno della liberazione del respiro dal dominio dei nervi vaghi è necessario ricorrere a metodi che permettano di sospendere la continuità funzionale dei nervi vaghi senza produrre fenomeni di dolore o di irritazione specifica che potrebbero nasconderlo od alterarlo: tra questi metodi, eccellente quello da lui proposto, la congelazione del tronco nervoso; con questo processo si vede insorgere nel respiro la predominanza di poteri inspiratori, che prima dovevano essere inibiti, e null'altro. Non ebbi l'opportunità di ripetere l'esperienza, e mi rimisi alla descrizione del fatto come ci fu data oramai da molti autori da Gad in poi, e ultimamente ancora da Lewandowsky, con abbondante illustrazione di tracciati. Del resto, lo spostamento della linea media delle escursioni respiratorie nel senso della inspirazione, si osserva quasi di regola, anche quando il nervo viene legato o tagliato, coll'avvertenza di non fargli subire nè torsioni nè stiramenti, e di tenerlo bene isolato dai liquidi e tessuti circostanti (1).

(1) I. Gad und J. F. Heymans, « Kurzes Lehrbuch der Physiologie des Menschen », 1895.

Ma, usando il processo del taglio o della legatura, ben spesso, subito in principio, compaiono accanto ai fenomeni, che indicano un'esagerazione dell'inspirazione, altri fatti che avrebbero un significato espiratorio, come per es. e sopratutto, lunghe pause tra i singoli movimenti respiratorî. Questi fenomeni di natura espiratoria, non avendoli Gad osservati che incostanti e non immediati col metodo della congelazione, sono da questo autore considerati come non appartenenti al quadro puro della soppressione funzionale del vago, bensì provenienti da motivi non insiti propriamente nella funzione specifica respiratoria di questo nervo.

A me pare che un esame attento dei tracciati del respiro, quali si raccolgono immediatamente dopo il taglio dei nervi vaghi, basti di per sè ad indicarci che l'opinione di Gad è suscettibile di qualche appunto (1).

---

(1) Nell'ultimo suo trattato, già più volte ricordato, Gad si esprime a proposito dei fenomeni espiratorii in questi termini: « Alle Einwirkungen, welche durch Vermittelung veränderter Ventilationsbedingungen im Gewebe der Medulla Oblongata die Athembewegungen verstärken, haben als gemeinsames Resultat, dass.... immer antwortet die Athmung mit den angegebenen Zeichen verstärkter inspiratorischer Thätigkeit, nie zeight sich unter diesen Bedingungen ein Ueberwiegen expiratorischer Muskelanstrengungen. Wo solche überhaupt auftreten sind sie schwächer als die inspiratorischen, sodass sie auf Reflexwirkung durch die vermehrte Lungendehnung bezogen werden können ». In tal guisa Gad persiste a non annettere alcuna importanza ai fenomeni espiratorî quali conseguenza diretta della soppressione funzionale del vago. Alle considerazioni che espongo nel testo in opposizione a questa ipotesi, aggiungo alcune considerazioni suggeritemi dal passo di Gad sopratrascritto: Le mie osservazioni, come pure i tracciati che presento, non permetterebbero di sottoscrivere senz'altro all'affermazione che essi siano sempre più deboli degli sforzi inspiratorî. Come si può apprezzare la differenza d'intensità tra simili fenomeni? dinamometricamente si sa che l'apparecchio muscolare inspiratore prevale, e per la disposizione stessa della cassa toracica gli effetti inspiratorî devono essi pure prevalere. Ma significa ciò che lo sforzo nervoso sia per l'espirazione minore che per l'inspirazione? È lecito dubitarne, dal momento che l'insorgere dell'espirazione attiva vale a rallentare la respirazione, e la sua inibizione sperimentale può assumere l'apparenza di un semplice acceleramento del respiro. Se poi, seguendo Gad, si volesse ritenere gli sforzi espiratorî, consecutivi al taglio del vago, come null'altro che un riflesso determinato dall'aumento dell'ampliazione polmonare, bisognerebbe domandarsi quale sarebbe la via

Se le pause espiratorie che si leggono nei tracciati di respiro raccolti immediatamente dopo la vagotomia fossero sempre conseguenza soltanto di un'impressione dolorifica subita dall'animale, esse dovrebbero essere accompagnate di regola da moti incomposti caratteristici di tali condizioni, e comparire nel massimo della loro intensità nel momento stesso in cui insorse il dolore. Sono invece numerosi gli esempi, in cui le cose non vanno a questo modo. Talora i segni di dolore sono leggerissimi e fuggitivi, la modificazione complessiva del respiro avviene in senso inspiratorio; soltanto si accennano ben tosto le pause tra le successive respirazioni, per accentuarsi quanto più ci allontaniamo dal momento in cui avvenne la legatura (Fig. 11, Tav. 1). Altre volte immediatamente al taglio dei due vaghi, pure stando l'animale completamente tranquillo, seguono due o tre pause espiratorie con forte inibizione dell'inspirazione, che talora viene anzi quasi del tutto soppressa; le pause vanno poi man mano allungandosi nel tempo stesso che l'inspirazione, dapprima inibita, raggiunge a poco a poco la profondità normale per poi sorpassarla; indi nelle pause si va accennando la espirazione attiva, e così si stabilisce un tipo di respiro molto più forte e più lento del normale, ma abbastanza regolare per profondità e per ritmo (Fig. 12, Tav. 1). In questi casi la presenza dell'inibizione dell'inspirazione ci mette sull'avviso che pel *taglio* del vago qualcosa viene a complicare le conseguenze della semplice soppressione funzionale, quali risultano dalla congelazione. In seguito avrò occasione di dimostrare che realmente il taglio

centripeta di questo riflesso, dal momento che i vaghi sono tagliati, e resterebbe sempre il fatto che l'eccitazione del capo centrale del vago inibisce talora questo supposto riflesso senza limitare in modo apprezzabile l'escursione respiratoria. Inoltre è d'uopo tener presente che gli sforzi espiratori non tengono direttamente dietro alla forte escursione inspiratoria, di cui dovrebbero essere un prodotto riflesso; ma le due fasi sono separate dal periodo di rapida, rumorosa espirazione, in cui i muscoli espiratori non entrano ancora in contrazione e le narici sono del tutto rilasciate. Perchè dunque quest'intervallo di riposo tra l'inspirazione eccitatrice e lo sforzo espiratorio che ne dovrebbe essere la conseguenza riflessa?

o la legatura del vago possono inibire la inspirazione; ma la persistenza delle pause, il loro allungarsi e l'insorgere della espirazione attiva in un tempo non immediatamente consecutivo all'operazione, quando l'inibizione inspiratoria è già cessata, ci dimostrano che oltre a questa causa non costante e transitoria, altre cause permanenti devono produrre i fenomeni espiratorî osservati.

Gli effetti espiratorî che seguono più o meno immediatamente al taglio dei nervi vaghi potrebbero essere dovuti non a dolore, ma ad irritazioni specifiche cui inevitabilmente va soggetto il tronco nervoso pel fatto stesso del taglio o della legatura. Ora, in qual modo dall'irritazione specifica del capo centrale del nervo vago possono insorgere effetti espiratorî, mentre lo studio della semplice interruzione funzionale mediante congelamento ci rivelerebbe che gli eccitamenti naturali che agiscono sul N. vago hanno l'effetto d'inibire l'inspirazione?

Inibendo l'inspirazione? No, perchè si vede che contemporaneamente allo stabilirsi delle pause espiratorie e della espirazione attiva, l'inspirazione, se anche fu inibita in modo passeggiero, va man mano raggiungendo la profondità normale per poi in ogni caso superarla.

Mandando al centro degli stimoli espiratorî? Tale ipotesi non si può sostenere dal momento che eccitando coi mezzi a noi disponibili il capo centrale del N. vago non ci fu dato mai, in condizioni buone dell'animale, di osservare sulla espirazione altro che fenomeni d'inibizione. E poi, come pel dolore, l'effetto espiratorio d'una irritazione specifica dovrebbe essere immediato e transitorio come lo sarebbe lo stimolo stesso ed avere il massimo d'intensità nel momento stesso in cui lo stimolo agisce; ora ciò non corrisponde ai fatti. Già notai che gli effetti espiratorî sono più evidenti e regolari se ci scostiamo un po' dal momento in cui avvenne la legatura o il taglio del nervo.

Il tempo che occorre perchè i fenomeni espiratorî dopo il taglio dei nervi vaghi acquistino la loro piena estensione e

regolarità è però non tanto lungo da lasciare anche lontanamente supporre che essi possano non essere effetti immediati della soppressione dei nervi pneumogastrici, ma bensì appartenere alla serie delle conseguenze mediate di essa e cioè essere l'espressione di uno spossamento del centro respiratorio. Ho già messo antecedentemente il lettore sull'avviso a questo riguardo; ed ora torno ad insistervi espressamente, perchè a parer mio nel lavoro di Lewandowsky si tende a creare un equivoco che mi sembra utile dissipare. Riferisco fedelmente il brano a cui alludo:

« L'effetto immediato della soppressione dei vaghi è l'au« mento dell'attività del centro respiratorio (che si manifeste« rebbe coi fenomeni inspiratori descritti da Gad)..... Per un « certo tempo il centro respiratorio è capace di rispondere « alle esigenze diventate maggiori in seguito al taglio dei « vaghi..... Ma il centro inspiratorio non è fatto per soppor« tare a lungo questo sforzo..... anche qui, come in ogni caso, « dopo uno sforzo succede la fatica..... che si manifesta con « una pausa (*ruhepause*), tra le singole inspirazioni..... e « col ritorno della posizione del torace, durante queste pause, « più vicino alla posizione d'equilibrio di quanto non succe« desse immediatamente dopo il taglio dei vaghi..... Queste « lunghe pause in riposo provocano naturalmente uno stato « dispnoico del sangue che, eccitando esageratamente il centro « respiratorio, produce dispnea..... questa dispnea (che appar« tiene dunque al quadro delle conseguenze mediate del taglio « dei nervi vaghi) si manifesta però altrimenti che non faccia « prima o immediatamente dopo questo taglio, il respiro di« ventando più profondo, non più frequente..... questa dispnea « va spiegata così, che il centro respiratorio per l'accrescere « dell'eccitamento del sangue viene sempre spinto a delle in« spirazioni esagerate, e d'altro lato per lo spossamento in « cui si trova abbisogna di un maggior tempo per riacqui« stare l'energia consumata nelle inspirazioni stesse ».

Si può tentare di spiegare in questa guisa le varie fasi attraverso cui passa la respirazione dal taglio dei vaghi sino

alla morte dell'animale per quel che riguarda la parte inspiratoria di essa. Quantunque un altro schema più verosimile a parer mio e confermato pure dai fatti sarebbe il seguente: Ammessa l'ipotesi di Lewandowsky che pel taglio dei nervi vaghi il centro respiratorio abbia da compiere un lavoro anormale che lo spossa in capo ad un tempo più o meno breve, è naturale che questo centro cominci ad un certo momento a lavorare ad intervalli più lunghi ; è pur vero che in conseguenza di ciò il sangue, impoverendosi d'ossigeno più del solito, costituisca pel centro un eccitamento più intenso del normale. Ma il centro essendo anormalmente depresso, uno stimolo, se anche alquanto più forte del solito, che agisca su di esso può non provocare una inspirazione dispnoica, bensì può dar luogo ad una inspirazione che apparirà normale o anche più debole della normale. Ciò posto, essendo l'effetto combinato e vicendevole dello spossamento del centro e stato dispnoico del sangue una condizione di cose che comincerebbe più o meno tosto dopo il taglio dei n. vaghi per andare accentuandosi fino alla morte, il respiro in un animale vagotomizzato dovrebbe spegnersi per un graduale allungamento delle pause e riduzione della profondità delle inspirazioni, senza che compaiano o essendo al più appena accennati al fine i fenomeni acuti dell'asfissia. Questo potei difatti osservare in quei conigli che lungo tempo dopo il taglio dei vaghi (6-7 ore) a qualsiasi eccitamento rispondevano coll'inibizione della inspirazione mediante un assoluto e talora prolungatissimo silenzio espiratorio.

Ma nello schema che Lewandowsky propone per spiegare l'insorgere dei fenomeni tardivi che tengon dietro alla doppia vagotomia, la espirazione attiva, che pure l'autore ammette come una caratteristica frequente della respirazione consecutiva al taglio dei vaghi, non trova spiegazione di sorta. L'entrata in scena dell'espirazione attiva non può essere sintomo di spossamento del centro respiratorio; bensì ci indica che il centro è in grado di impiegare muscoli d'ordinario inattivi per eseguire un lavoro esagerato che gli venne imposto.

L'espirazione attiva non può quindi essere annoverata fra le caratteristiche della dispnea descritta da Lewandowsky. Comparendo più o meno spiccata subito dopo il taglio dei due vaghi, essa concorre naturalmente a prolungare le pause tra una inspirazione e l'altra; e si vede non di rado che queste pause in un periodo (1) vicino al taglio dei vaghi sono più lunghe di quello che non lo siano in seguito, quando l'esistenza della dispnea dovrebbe già, secondo Lewandowsky, concorrere in modo particolare a prolungarle (Fig. 13 *a*, *b*, *c*, Tav. 1, tre tempi gradatamente più lontani dal momento in cui i vaghi furono tagliati). Un sintomo di spossamento del centro respiratorio è non il comparire, ma la scomparsa dell'espirazione attiva, che succede in un tempo variabile, ma sempre notevolmente lungo dopo il taglio dei nervi vaghi, quando la profondità delle inspirazioni è pure essa già grandemente diminuita e si sono affievoliti i movimenti accessorî alle narici. Allora la ventilazione polmonare diventa insufficiente per le necessità dell'organismo; in questo periodo la costituzione asfittica del sangue si accentua più rapidamente che non diminuisca l'eccitabilità del centro, la quale si manifesta ancora e si esaurisce nelle poche respirazioni terminali, profonde, separate da lunghe pause caratteristiche della morte per asfissia.

Nei fatti espiratorî che compaiono in un tempo più o meno breve dopo il taglio dei vaghi e persistono finchè durano soddisfacenti le condizioni dell'animale, dobbiamo dunque vedere un fenomeno che non si può spiegare come effetto d'una irritazione dolorifica o specifica subìta dal tronco nervoso nel momento stesso dell'operazione, nè si può ammettere che appartenga soltanto alla serie dei fenomeni mediati consecutivi alla doppia vagotomia. Va dunque ritenuto come una conseguenza immediata del taglio dei N. vaghi; ed allora non può

(1) Dico vicino, non *immediato*, chè allora, come già accennai, e come dirò più diffusamente in seguito, potrebbe trattarsi di *inibizione dell'inspirazione*.

spiegarsi nè come effetto inibitorio dell'inspirazione, nè come effetto di eccitamenti espiratorî diretti. Non trova dunque spiegazione se non nel ritenere che col taglio dei vaghi vengano soppressi dei poteri inibitorî della espirazione, analogamente a quanto succede per la inspirazione; e mi dà diritto a questa ipotesi l'osservazione da me antecedentemente descritta che l'eccitazione del capo centrale del vago può avere appunto effetti inibitorî sulla espirazione attiva.

Dopo il taglio dei nervi vaghi gli stimoli inspiratorî e gli espiratorî provenienti dai centri, liberi d'ogni freno, arrivano esagerati e disordinati ai muscoli corrispondenti; l'ampiezza delle escursioni respiratorie e la posizione media del torace, attorno alla quale le escursioni respiratorie vengono eseguite, variano secondo la somma algebrica di questi ordini contraddittorî fra di loro; per la prevalenza dei muscoli inspiratorî, il torace dovrà assumere una posizione permanente in esagerata inspirazione; e come nella respirazione normale vediamo che gli stimoli inspiratorî ed i loro effetti sono più intensi degli espiratorî, così anche e più specialmente nelle nuove circostanze, i primi dovranno prevalere sui secondi e potranno anzi talora nasconderli completamente.

Colla soppressione dell'azione regolatrice dei nervi vaghi si stabilisce una lotta tra queste forze contrarie, esagerate, alle quali occorre un certo tempo prima che possano trovare, per così dire, una nuova condizione d'equilibrio. Ma se nelle nostre esperienze facessimo sì che gli effetti di uno di questi gruppi di forze venissero annullati e così non potessero esplicarsi a detrimento degli effetti dell'altro gruppo, questi dovrebbero comparire più costanti, più regolari, più intensi.

Simili circostanze vengono realizzate paralizzando mediante il taglio o meglio, per evitare l'emorragia, mediante la legatura del midollo a livello del 6° spazio intervertebrale, tutti i muscoli che entrando in contrazione attiva possono avere un effetto espiratorio. Se del coniglio così operato, dopo aver

atteso che si sia rimesso dallo sconcerto prodotto dalla grave lesione, raccogliamo graficamente con qualsiasi apparecchio il respiro, le curve ottenute non potranno rappresentare che la parte che si riferisce alla inspirazione ed alla espirazione passiva; ogni stimolo espiratorio, quand'anche insorgesse nei centri, non si potrebbe estrinsecare, essendo interrotta la via che lo trasmette perifericamente agli organi motori.

Ricorsi dunque a questo mezzo per studiare come si modifica, in seguito al taglio dei vaghi, il respiro o, per meglio dire, la parte inspiratoria della respirazione libera d'ogni contratto di azioni antagoniste (1).

Le Figg. raccolte sotto il n° 14, Tav. 2, rappresentano l'andamento di una di queste esperienze. Al taglio dei due nervi vaghi segue immediatamente un prolungato e forte tetano inspiratorio; l'apparecchio inspiratore muscolare rimane permanentemente contratto, in preda ad un tremito, che dura parecchi secondi; passati questi la massa dei muscoli inspiratorî, come se cedesse tratto tratto allo sforzo, si rilascia ad intervalli irregolari, prima di poco, poi man mano di più, ma per rientrar sempre prontamente in esagerata contrazione. Si vede dunque che l'eccitamento inspiratorio perdura sempre nella sua intensità, tant'è che la base della linea tracciata va ancora per un certo tempo abbassandosi. Indi come se la stanchezza del sistema muscolare o del centro inspiratorio o di entrambi aumentasse, la base della curva si rialza di nuovo leggermente, ed i rilasciamenti si ripetono con maggior frequenza, sempre irregolarmente per ritmo e per estensione, mentre i tratti inspiratorî conservano il carattere del periodo iniziale della curva (Fig. 14*a*, Tav. 2). Questo tipo di respi-

---

(1) In condizioni analoghe d'esperienza si posero già altri ricercatori, ma con altri scopi e senza rilevare quanto sto io per descrivere.

Carl Wegele, « Ueber die centrale natur reflectorischer Athmungshemmung », 1882 (*Verhandlungen Phys. Med. Gesellschaft Würzburg*).

Lewandowsky pure fece queste esperienze, per studiare la natura delle manifestazioni che si presentano per eccitamenti esageratamente intensi.

razione ha durato per tutta l'esperienza; s'alternavano momenti di spossatezza con momenti di ripresa (14 *b*); dopo un quarto d'ora circa la base della curva si era già sollevata di un mezzo centimetro sull'ascissa, dopo mezz'ora la stanchezza era grande a giudicare dall'aumento della durata dei periodi di rilasciamento e dal sollevarsi sempre maggiore della base del tracciato (14 *c*). Ma dopo un'ora, un'ora e mezza e più, si mantiene sempre il carattere della inspirazione che, ripeto, non saprei chiamare altrimenti che tetanico (14 *d*). Alfine diventando ognor più superficiali le inspirazioni e più lunghe le pause, sopravviene la morte.

Le figure raccolte sotto i numeri 15 e 16, Tav. 2, rappresentano l'andamento di due altre esperienze simili. Nel caso cui si riferisce la Fig. 15 l'animale respirava già dapprincipio assai debolmente; dopo il taglio del midollo il respiro riprese però un tipo assai regolare; al taglio di un vago succedette un lieve tetano transitorio, che lasciò luogo ben tosto ad un respiro non diverso dal normale. Al taglio del secondo nervo vago succede in questo caso, come nel precedente, un abbassamento della curva, accompagnato da un lungo tetano inspiratorio. Le interruzioni espiratorie in questo caso insorgono ben tosto e non si potrebbe più notare nulla di speciale nell'andamento di questo respiro, se non si riscontrassero tratto tratto dei periodi in cui le forze inspiratorie manifestano ed accentuano la loro natura tetanica per delle inspirazioni prolungate (Fig. 15 *a*) o per tratti in cui il rilasciamento tra le singole inspirazioni è notevolmente limitato (15 *b*) o per tratti in cui questo rilasciamento è talmente ridotto da dare l'idea di veri accessi di tetano inspiratorio (15 *c*). Anche qui coll'andar del tempo compaiono fenomeni di stanchezza; la posizione tra le singole inspirazioni s'approssima ognor più alla posizione di riposo, e le pause sono più durevoli; a tratti anzi la respirazione diventa così superficiale da costituire una pausa prolungata in riposo quasi assoluto.

Nel caso cui si riferiscono le figure segnate col numero 16,

Tav. 2, si presentano ancora fenomeni analoghi ai precedenti, mentre tuttavia le curve assumono un terzo aspetto ben diverso da quello assunto nelle due prime esperienze riferite. La Fig. 16, Tav. 2, rappresenta il respiro normale e come si modifica immediatamente dopo il taglio dei vaghi, previa legatura del midollo spinale. La base del tracciato si abbassa notevolmente e le singole inspirazioni acquistano una profondità esagerata che perdura anche dopo cessato l'effetto immediato della vagotomia (16 *a*). Oltre che per l'ampiezza delle escursioni questo tracciato 16*a* si differenzia dal primo tratto della Fig. 16 (respiro avanti la vagotomia) per la conformazione dei tratti espiratorî (*a*, *a*) che, ricurvi ad arco regolare sia verso l'espirazione passiva, che precede, come verso la susseguente inspirazione, esprimono chiaramente trattarsi di null'altro che della curva elastica delle pareti toraciche che, appena rilasciate, ritornano gradatamente in tensione; e per la configurazione delle valli inspiratorie, molto protratte e munite di un uncino, che ricorda, sebbene in proporzioni molto ridotte, il carattere tetanico così spiccato nella prima esperienza descritta.

Coll'andar del tempo le inspirazioni diventano meno profonde e meno durevoli, e s'allungano invece le pause che le separano (16 *b*).

Dai fatti descritti emerge che immediatamente dopo la soppressione funzionale dei vaghi, se anche ottenuta col taglio o colla legatura, siamo in grado di ottenere effetti inspiratorî spiccati, più spiccati ancora che non siano mai stati finora ottenuti col metodo stesso della congelazione, a quanto io mi sappia; e ciò avviene se oltre che liberare gli stimoli inspiratorî dalle inibizioni portate normalmente al centro per la via del vago, eliminiamo pure l'azione antagonista degli stimoli espiratorî che per la soppressione del vago si sarebbero pure sprigionati. Dalla considerazione degli esempi arrecati impariamo dunque che colla soppressione del vago cessa di funzionare un congegno inibitorio sia della inspirazione che della espirazione; e che gli stimoli inspiratorî provenienti dai centri, liberi da ogni freno sia da parte dei nervi vaghi,

sia da parte degli stimoli antagonisti, sono di tale natura da imprimere al respiro dei diversi animali, su cui si esperimenta, aspetti affatto diversi. Così nella prima delle tre esperienze presentate, gli stimoli inspiratorî sono così forti e frequenti da tenere in permanente inspirazione la cassa toracica, sicchè ogni ritmo respiratorio è abolito; col subentrare della fatica, questa si esplica mediante lacune, man mano più frequenti, più protratte, col passaggio graduale del torace ad una posizione che s'avvicina a quella dell'equilibrio in riposo, mentre il carattere tetanico dell'inspirazione si conserva sino all'ultimo. Nel secondo caso invece, passato il tetano inspiratorio iniziale non ne osserviamo più che qualche ricordo più o meno chiaro ad intervalli irregolari; e nel terzo oltre al tetano transitorio non si nota che l'esagerazione della profondità della inspirazione e del protrarsi di essa, fatti che man mano si dileguano tanto, che la curva del respiro, ad esperienza avanzata, non presenta quasi più nulla di particolare.

Siamo dunque di fronte ad un identico fenomeno che da un animale all'altro può variare grandemente d'intensità; le cause di tali differenze provengono da circostanze affatto individuali e potrebbero risiedere sia nella varietà di forza e sviluppo degli apparecchi muscolari, sia nel diverso grado di eccitabilità che i centri possono avere, pure allo stato normale. Ma intanto se consideriamo che differenze simili possono pure esistere negli effetti espiratorî che si sprigionano in seguito alla vagotomia, e che forse le varietà inspiratorie ed espiratorie possono andare combinate nei più diversi modi, ci vediamo aperta una via abbastanza piana per spiegarci la ragione per cui, come effetto della ordinaria interruzione dei vaghi, la respirazione possa modificarsi assumendo degli aspetti diversi e talvolta persino apparentemente contraddittorî nei diversi casi.

Ripetiamo ora le ricerche sull'eccitazione del capo centrale del nervo vago nelle nuove condizioni d'esperienza in cui ci

siamo posti, le quali ci permettono di osservare gli effetti che si riferiscono esclusivamente alla parte inspiratoria del respiro.

I tracciati sono così evidenti che non occorre ad illustrarli alcuna spiegazione. Partendo dagli eccitamenti più leggieri ed aumentandone man mano l'intensità, entro certi limiti, si osservano costantemente effetti inibitori d'una chiarezza quale non fui mai in grado di osservare nelle esperienze ordinarie (Fig. 14 E α, β, γ, δ; Fig. 15 E; Fig. 16 E α, β, γ, δ).

L'intensità d'eccitamento necessaria per avere un effetto qualsiasi è assai diversa da animale ad animale; ma varia eziandio assai in un medesimo soggetto da un momento all'altro dell'esperienza. In generale l'effetto inibitore dell'eccitamento cresce quanto più siamo lontani dal momento in cui si tagliarono i vaghi (e quindi la stanchezza del centro dovrebbe essere maggiore). Così i due tracciati 14 Eγ e 14 Eγ' si ottennero dallo stesso animale, colla stessa distanza di mm. 450 tra i due rocchetti, il secondo venti minuti circa dopo il primo; nell'esperienza i cui tracciati sono raccolti al n. 16 ad una medesima distanza dei rocchetti (mm. 360) corrispondono in tempi successivi effetti diversi come in 16 Eβ, e 16 Eβ'.

Corrispondentemente ai diversi tipi di respiro che possono venire assunti dai conigli in seguito al taglio dei vaghi previa legatura del midollo spinale nel 6° spazio intercostale, anche le curve respiratorie ottenute dall'un animale o dall'altro, mediante eccitamenti portati sul capo centrale del pneumogastrico, diversificano grandemente fra di loro, mentre pure il loro significato non può a meno di essere sempre il medesimo.

Consideriamo le curve raccolte sotto i numeri 14 e 16, dove i risultati sono d'una speciale evidenza e facili ad essere studiati. In entrambe le esperienze, quando gli eccitamenti han raggiunto un certo grado d'intensità, si vede che la linea inferiore del tracciato si solleva, segno comune non dubbio che in ambi i casi l'inspirazione è stata inibita. Ma i primi effetti di eccitamenti appena sensibili appaiono ben diversi nelle due

esperienze. Nella prima i movimenti respiratorî per effetto dell'eccitamento si regolarizzano, perdono il carattere tetanico, ed aumentano di frequenza; se ne ha difatti un'impressione analoga a quella che si riceve quando il tetano muscolare si risolve in contrazioni man mano meno elevate, più numerose e distinte, per la diminuzione graduale della frequenza e dell'intensità dei singoli eccitamenti che arrivano al muscolo.

Nella seconda esperienza invece, dove gli stimoli respiratorî non ostante il taglio dei due nervi vaghi continuano a scaricarsi con un ritmo regolare, l'inibizione si manifesta coll'allungamento delle pause e quindi colla diminuzione della frequenza del respiro. Immaginiamo che queste due curve di inibizione dell'inspirazione si fossero presentate nelle esperienze ordinarie del taglio dei nervi vaghi, complicate coi fenomeni d'inibizione dell'espirazione; con tutta probabilità si sarebbero interpretate la prima come un effetto prevalentemente inspiratorio, l'altra come un effetto inverso; ecco quindi come insorgerebbe con tutta facilità un'apparente contraddizione nei risultati.

Per un certo campo di eccitamento, che, partendo dalle intensità appena sensibili, varia in estensione secondo gli individui, l'effetto è dunque costantemente inibitore. Eccitamenti portati sul capo centrale del nervo vago, soventi, nelle mie esperienze, molto più leggieri di quelli che occorrono nelle esperienze comuni, cioè senza la previa legatura del midollo spinale, hanno dunque la virtù di sostituire gli eccitamenti inibitorî naturali, poichè la loro azione consiste nel fare più o meno scomparire gli effetti della recisione dei nervi vaghi.

Il campo d'eccitazione inibitoria può essere limitatissimo. Nell'esperienza, i cui tracciati sono raccolti sotto il n. 15, soltanto il più debole degli eccitamenti efficaci ebbe effetto espiratorio (inibitore dell'inspirazione) (Fig. 15 E, Tav. 2, $d =$ mm. 600).

Non mi è riuscito mai di vedere una serie completa di effetti inibitorî, dai più leggieri alla inibizione assoluta; in-

vece, indipendentemente dal grado di inibizione ottenuta, se si eccedono certi limiti d'intensità nell'eccitamento, l'effetto si inverte diventando inspiratorio, senza che per altro si possa notare un graduale passaggio dall'una all'altra forma di reazione. (Si confrontino tra di loro le curve 14 Eδ, 14 Eε e 14 Eη; 15 Eδ e 16 Eε) ($d = 315$ mm., $d = 310$ mm.).

Col crescere ulteriore dell'eccitamento l'effetto inspiratorio cresce sino ad avere un silenzio inspiratorio lunghissimo, ad un livello anche più profondo di quello raggiunto dalle ordinarie inspirazioni.

È difficile trovare una spiegazione soddisfacente del fatto, che l'effetto di un dato eccitamento può d'un tratto mutare così radicalmente per piccole differenze di intensità. Nella letteratura della funzione respiratoria del vago, si legge qualche fenomeno analogo; Knoll (1) avrebbe trovato simile differenza nell'azione dell'ammoniaca sulle terminazioni polmonari del nervo vago, secondo i diversi gradi di concentrazione.

Lewandowski cercherebbe di spiegare la cosa come un fenomeno d'interferenza: l'eccitamento centrale permanente del sangue, che si può considerare costante, subisce l'influenza degli eccitamenti che giungono al centro per la via del vago, i quali, a seconda della loro intensità, possono elidere o rinforzare gli effetti del primo.

Una simile ipotesi servirebbe abbastanza bene a spiegare diverse circostanze: perchè l'effetto inibitore di uno stesso eccitamento varii di intensità da un momento dell'esperienza all'altro nello stesso animale, spostandosi il campo dell'eccitazione inibitrice verso gli eccitamenti più leggieri quanto più tempo passa dal taglio dei vaghi (il che potrebbe attribuirsi a diminuzione dell'energia del centro respiratorio); perchè varii di tanto da un individuo all'altro il grado d'ef-

(1) Knoll, « Ueber Reflexe auf die Athmung bei zuführ einiger flüchtiger Substanzen zu den unterhalb des Kehlkopfes gelegenen Luftwegen » (*Wiener Akad.*, 3. Abtheilung, 1874).

fetto inibitorio che si può ottenere (nello stesso modo come dall'uno all'altro può variare lo stato d'eccitabilità dei centri, pur sempre restando nella cerchia delle condizioni fisiologiche).

Finchè gli eccitamenti adoperati avevano per effetto d'inibire la inspirazione, non osservai che col cessare di essi persistesse alcun effetto nè dello stesso senso, nè di senso contrario; l'animale ripigliava senz'altro a respirare come prima; tutt'al più il ritorno si faceva gradatamente ed il passaggio durava per due o tre inspirazioni.

Se invece l'eccitamento era stato così intenso da provocare un effetto inspiratorio, questo sopradurava sempre più o meno a lungo, secondo la durata e l'intensità dell'eccitamento, e finiva talora con un profondo e protratto movimento inspiratorio (Fig. 11 Eε e 11 Eη, Tav. 2).

Non vidi mai che esagerando ulteriormente l'intensità dell'eccitamento elettrico si potesse ottenere ancora un effetto inibitore dell'inspirazione che mi avrebbe spiegato l'azione espiratoria che taluni hanno descritto come effetto di eccitamenti fortissimi portati sul capo centrale del nervo vago.

. Potei invece registrare delle inibizioni del respiro talora parziali e transitorie, talora assolute e lunghissime, a distanze di tempo dal taglio dei nervi vaghi diversissime, con eccitamenti meccanici assai forti, siano essi istantanei (1), siano protratti, come taglio netto del nervo, schiacciamento, stiramento del tronco nervoso (Fig. 17, 18 e 19, Tav. 3). Questi effetti ini-

(1) Ciò contrasta coi risultati riferiti da Boruttau, « Untersuchungen über den Lungenvagus » (*Pflüger's Arch.*, 1895) secondo i quali, eccitamenti meccanici repentini portati sul capo centrale del vago avrebbero effetto inspiratorio, eccitamenti lenti e protratti invece avrebbero effetto espiratorio. In disaccordo con Boruttau a questo riguardo è pure Lewandowsky.. Del resto, come riferisce quest'ultimo A. nel lavoro citato, Langendorff, Gad, descrissero *effetti espiratori*, Knoll *effetti inspiratori* per eccitamenti meccanici. Il disaccordo è dunque generale; e probabilmente ha tutte le ragioni Lewandowsky nel ritenere che in genere non si può attribuire all'eccitamento meccanico del capo centrale del vago alcuna azione specifica.

bitori non vanno attribuiti, a mio parere, alle fibre specifiche del vago, ma alle fibre di sensibilità generale, che decorrono nello stesso fascio; difatti lo schiacciamento tra due pinze del tronco centrale del nervo vago e quello del brachiale mi diedero lo stesso risultato (Fig. 20, Tav. 3). Un'altra prova che mi conferma in tale opinione è che se durante l'inibizione eccitamenti di altra natura vengono ad agire sul centro respiratorio, questi sono capaci di interromperla provocando una od una serie di inspirazioni; cessate le quali, l'inibizione può ricomparire e durare un tempo più o meno lungo.

Così se l'inibizione si prolunga assai, si produce uno stato dispnoico nel sangue, che provoca tre o quattro forti inspirazioni in grazia delle quali il sangue, migliorando la sua costituzione, eccita di nuovo meno intensamente il centro respiratorio, che ricade sotto l'azione inibitrice; difatti le consecutive respirazioni sono separate da pause assai lunghe, che gradatamente vanno riducendosi alla lunghezza normale (Fig. 17, 21, Tav. 3). Ma non solo il sangue dispnoico, bensì anche eccitamenti elettrici sufficientemente forti, applicati al tronco centrale del vago, sono capaci di interrompere questa sorta di apnea inibitoria, mediante un'unica, isolata inspirazione, dopo la quale l'inibizione può continuare per un tempo notevole (Fig. 22, Tav. 3).

V'è poi tutta una serie di stimoli il cui effetto consiste nel rinforzare l'inspirazione, sia accelerandola, sia provocando il passaggio del torace in una posizione permanentemente inspiratoria più o meno accentuata. A questa appartengono le comuni irritazioni meccaniche od elettriche portate sulle terminazioni periferiche del trigemino, forti eccitamenti acustici, forse le impressioni psichiche (Fig. 22, 23, 24, Tav. 4).

Per riguardo dunque all'azione che esercitano sulla inspirazione gli eccitamenti di nervi che appartengono alla sensibilità generale, i miei risultati confermano la legge espressa da Lewandowsky che: « i nervi sensibili agiscono in senso inspiratorio per eccitamenti leggieri » e tolgono quanto d'incerto v'ha nella sua seconda proposizione « l'effetto di ecci-

tamenti forti sopra nervi sensibili consiste senza eccezione in dolore ed irregolarità di respiro, cioè anzitutto nell'insorgere della espirazione attiva *che però pare nasconda una inibizione genuina della inspirazione* ».

In realtà, come crede pure l'autore citato, per certi generi di eccitamenti assolutamente troppo forti, come lo schiacciamento od il taglio, il nervo vago va classificato tra i comuni nervi sensibili.

Questo fatto va tenuto ben presente. La circostanza che il taglio o la legatura dei nervi vaghi oltre a sprigionare poteri inspiratori ed espiratori fin allora inibiti, può a sua volta per l'eccitamento di fibre, a parer mio appartenenti alla sensibilità generale, inibire l'inspirazione, spiega la differenza tra le modificazioni che il respiro subisce in seguito all'interruzione funzionale dei nervi vaghi secondo i diversi metodi; spiega i pochi casi in cui, in seguito al taglio la espirazione pare prevalga, e solo dopo un certo tempo le inspirazioni acquistano intera la loro profondità; e ci spiega pure perchè non rare volte i segni di irrequietezza nel respiro dell'animale non compaiono subito dopo la vagotomia, ma un certo tempo dopo, quando per l'inibizione inspiratoria avvenuta il sangue divenuto dispnoico ha eccitato i centri esageratamente (Fig. 25, 26, Tav. 3).

L'azione inibitrice che esercita il taglio del vago sulla inspirazione, compare quasi di norma in modo passeggiero.

Difatti anche in quei tracciati dove al taglio del vago segue lo sprigionamento degli stimoli inspiratori nel modo più spiccato, p. es. Fig. 14, precede ad esso una repentina inibizione dell'espirazione, espressa nel tracciato da un rapido sollevarsi della curva di brevissima durata; ma altre volte l'azione inibitrice del taglio può essere così durevole che in alcuni casi in cui pure si era previamente legato il midollo, sicchè le forze espiratorie non potevano cooperare all'effetto, immediatamente all'operazione tien dietro la sospensione del respiro, che solo con gran lentezza ripiglia, assumendo a poco a poco un ritmo regolare e la profondità sua intera e maggiore di

quella abituale, qual'era cioè innanzi che l'animale subisse il taglio dei nervi vaghi e del midollo (Fig. 27).

Lewandowski rileva il fatto che all'effetto inibitore dell'inspirazione provocato mediante forti eccitamenti dei nervi sensibili sopraddura di frequente un effetto inverso, inspiratorio. Osservai io pure talora qualche cosa di simile, e consisteva in due o tre inspirazioni accelerate o esagerate in profondità, con irrequietezza nelle pause, come se si trattasse d'un respiro dispnoico. Tali caratteri mi dissuadono dal dividere coll'A. suddetto l'opinione che si tratti di un fatto non dispnoico, ma conseguenza essenziale all'eccitamento; tanto più che un vero abbassamento della curva verso una posizione chiaramente inspiratoria, per un tempo più o meno durevole, quale segue per esempio agli eccitamenti elettrici di intensità sufficiente per provare una reazione inspiratoria, non mi fu dato osservarlo mai. Queste inspirazioni dispnoiche o isolate o in un gruppo di tre o quattro, insorgono talora non al fine dell'inibizione, ma già mentre l'inibizione dura ancora, interrompendola o meglio sovrapponendovisi come ho già anteriormente notato; molte altre volte ancora, pure essendo l'inibizione durata a lungo, ad essa segue senz'altro un respiro quale era prima dell'eccitamento inibitorio. Anche questa incostanza mi induce a ritenere che si tratti realmente soltanto di fenomeni dispnoici, diversamente intensi secondo la durata della inibizione e secondo il grado di eccitabilità del centro respiratorio di fronte al carattere asfittico che il sangue va assumendo.

Riassumo i risultati essenziali delle mie ricerche nelle proposizioni seguenti:

1° Il nervo vago è percorso dalla periferia al centro da eccitamenti che agiscono inibendo l'inspirazione e l'espirazione. Questi eccitamenti si producono e svolgono la loro azione antagonista in modo continuo. Tra gli effetti immediati consecutivi al taglio od alla legatura del nervo vago,

direttamente provenienti dal fatto della interruzione della funzione di questo tronco nervoso, accanto agli *inspiratorî* (soppressione di poteri inibitorî dell'inspirazione) ve ne ha pure anche degli *espiratorî* (soppressione di poteri inibitorî della espirazione).

2° Tagliando il nervo vago l'inibizione viene a mancare; gli stimoli inspiratorî e gli espiratorî che partono dal centro respiratorio esagerati per intensità e disordinati per ritmo, dànno luogo ad uno sconcerto transitorio della respirazione, che cede poi luogo ad una nuova forma di respiro, regolare per ritmo ed intensità, corrispondente per così dire ad una nuova condizione d'equilibrio delle forze respiratorie. In questo nuovo stato di cose appare esagerata la prevalenza delle forze inspiratorie sulle espiratorie, che già si osserva costantemente nelle condizioni ordinarie; e le escursioni toraciche si svolgono attorno ad una posizione media del torace notevolmente più lontana dalla condizione d'equilibrio (in senso inspiratorio) che non sia di norma. Non per questo restano migliorate le condizioni della ventilazione polmonare. Anzi, da un lato il rallentarsi delle escursioni respiratorie, per quanto in una posizione prevalentemente inspiratoria (la quale appare spiccatissima specialmente se le forze espiratorie sono soppresse), non può a meno di rendere più lento anche il rinnovarsi dell'aria nei polmoni; dall'altro lo sforzo stesso esagerato dei muscoli li deve rendere in breve tempo meno atti a rispondere nel modo più utile agli stimoli che provengono dai centri. Infine, l'eccitabilità stessa dei centri, così anormalmente e tumultuosamente sfruttata, deve in breve tempo attutirsi, e non ridestarsi che all'eccitamento di un sangue più asfittico del normale. È evidente che questo stato di cose costituisce un giro vizioso, onde non possono che gradatamente e continuatamente peggiorare le condizioni di ventilazione del midollo allungato dell'animale vagotomizzato.

3° Eccitamenti faradici leggieri portati sul capo centrale del vago hanno la virtù di supplire gli stimoli normali; essi difatti sono capaci di inibire sia l'inspirazione che l'espira-

zione, sia isolatamente che contemporaneamente; onde l'incostanza e la varietà delle modificazioni che il respiro di un coniglio vagotomizzato subisce per simili eccitamenti.

4° Ad un certo punto d'intensità, che varia secondo gli individui, l'eccitamento faradico cessa di essere inibitore dell'inspirazione, per dare invece degli effetti inspiratori molto spiccati. Non è possibile constatare quanto succede sulla espirazione isolata; ma per analogia si può forse ritenere che una legge simile si avveri anche per la espirazione.

5° Gli effetti immediati del taglio o della legatura dei nervi vaghi che si riferiscono al puro fenomeno della soppressione della funzione respiratoria di questo nervo, possono essere complicati dai fenomeni inibitori dell'inspirazione, che il nervo vago per eccitamenti troppo intensi può provocare, come qualunque altro nervo sensibile. Questa circostanza ci spiega perchè talora al taglio od alla legatura del nervo vago succede un'inibizione transitoria della inspirazione, mentre la congelazione del nervo è immediatamente seguìta dall'esagerarsi di questa, col passaggio del torace in una posizione di esagerata inspirazione più o meno durevole.

L'idea di studiare i rapporti delle singole fasi respiratorie col nervo vago è sorta in me dopo che potei osservare che gli effetti inibitori degli eccitamenti portati sul capo centrale di esso si esplicavano a volta a volta sull'una o sull'altra, talora su entrambe contemporaneamente, confondendosi e mostrandomi così per qual modo semplice e naturale poteva venire apparentemente sconcertata quell'unità di risultati da tanto tempo vanamente vagheggiata.

Per lo studio delle funzioni respiratorie del vago occorre esaminare le conseguenze del taglio e degli eccitamenti del capo centrale di questo nervo in ordine alle due fasi del respiro, inspirazione ed espirazione, separatamente. L'incostanza del modo con cui questi due coefficienti, inspirazione ed espirazione, reagiscono sia quantitativamente che qualitativamente, e la diversa misura, in cui da animale ad animale ed in uno stesso animale secondo le condizioni in cui questo si

trova, essi si sommano per dar luogo al fenomeno complessivo del respiro, ci spiegano la grande varietà degli effetti che si possono ottenere sia col taglio, sia eccitando il capo centrale del nervo; effetti oscuri e sconcordanti in apparenza, sufficientemente spiegati invece dallo studio analitico dei singoli momenti che li costituiscono.

Mi pare che questo nuovo punto di vista per lo studio della funzione respiratoria del nervo vago abbia già servito in questo mio lavoro a togliere parecchie difficoltà, a chiarire molti dubbi, a facilitare l'interpretazione di diversi fatti che trovarono la loro logica spiegazione e si palesarono costanti nella loro essenza, mentre apparivano prima incostanti e contraddittori; e credo che persistendo in questa direzione si potranno ancora ottenere altri risultati di interesse e di attendibilità indiscutibile sulle questioni dell'ordine di quelle trattate in questa memoria.

Ho eseguite le mie ricerche allorchè ero assistente nel laboratorio di Fisiologia dell'Università di Erlangen, per consiglio del Prof. Rosenthal, che largamente mi fornì d'ogni mezzo e sopratutto mi facilitò il còmpito di pigliar conoscenza di tutta la letteratura vecchia e recente sulle funzioni respiratorie del nervo vago e questioni connesse; del che gli esprimo qui la mia vivissima riconoscenza.

Spiegazione delle Tavole.

Le figure vanno tutte da destra a sinistra; i tratti discendenti corrispondono alla inspirazione; gli ascendenti alla espirazione.

Il tempo segnato per un piccolo tratto nella Tavola I, serve per le figure di tutte tre le tavole. Il taglio dei vaghi è sempre bilaterale.

TAVOLA I.

FIG. 1. — Distanza dei rocchetti: mm. 400.

FIG. 2. — » » mm. 300. L'animale è leggermente cloralizzato.

FIG. 3. — » » mm. 400. L'animale ha subito da quattro ore circa il taglio dei vaghi; mezz'ora dopo muore; non gli venne somministrato alcun ipnotico; non fu slegato dall'apparecchio di contenzione.

FIG. 4. — Distanza dei rocchetti: mm. 350. Senza narcosi.

FIG. 5. — » » » 320. » »

FIG. 6. — » » » 320. » »

FIG. 7. — » » » 350. » »

FIG. 8. — » » » 400. Questa curva appartiene alla stessa esperienza onde provennero le curve 13*a*, 13*b*, 13*c*. Senza narcosi.

FIG. 9. — Distanza dei rocchetti: 300 mm. Senza narcosi.

FIG. 10. — » » 250. Effetto di eccit. medii: *a*, respiro prima della vagotomia; *b*, dopo la vagotomia; durante l'eccit. il respiro torna al livello ed assume una forma vicinissima a quella che aveva in *a*.

FIG. 11 e 12. — In + avviene il taglio del 2° vago.

FIG. 13 *a*, *b*, *c*. — Appartengono all'esperienza onde s'ottenne il tracc. N. 8.

TAVOLA II.

FIG. 14. — Legatura dei vaghi, previa legatura del midollo al 6° spazio intervertebrale. In + avvenne la legatura dei due nervi, indi il taglio. La linea orizzontale serve a rendere un'idea più precisa di quanto il torace si dilata.

FIG. 14 *a*. — Tratto successivo alla precedente. La linea orizzontale è la continuazione di quella della fig. 14.

FIG. 14 *b*, 14 *c*, 14 *d*, successive trasformazioni del respiro nella stessa esperienza.

Fig. 15, 15 *a*, 15 *b*, 15 *c*, corrispondono alla fig. 14, 14 *a*, 14 *b*, ecc. in un' altra esperienza analoga. Entrambe senza narcosi·

Fig. 16, 16 *a*, 16 *b*, corrispondono in una terza esperienza alle figure raccolte sotto i numeri 14 e 15.

Fig. 14 *E* α, β, γ, δ, ε, η rappresentano gli effetti di eccit. elettrici diversi sul capo centrale del vago, nella esperienza cui appartengono i tracciati raccolti sotto il n. 14.

Distanze rispettive dei rocchetti: mm. 600, 550, 500, 450, 400, 390.

Fig. 14 *E* γ'. — Distanze dei rocchetti uguali a quella che in 14 *E* γ; tracciato raccolto venti minuti dopo di questo.

Fig. 15 *E*. — Unico eccitamento con effetto inibitorio ottenuto nell'esperienza cui appartengono le fig. 15, 15 *a*, 15 *b*, 15 *c*. — Distanza: mm. 650.

Fig. 16 *E* α, β, γ, δ, ε. — Eccitamenti elettrici praticati nell'esperienza cui appartengono le fig. 16, 16 *a*, 16 *b*, di questa tavola.

Distanze dei rocchetti rispettive: mm. 400, 360, 330, 315, 310.

Fig. 16 *E* β. — Effetto ottenuto collo stesso eccitamento che alla fig. 16 *E* β, un quarto d'ora prima circa.

TAVOLA III.

Fig. 17. — Previa doppia vagotomia, e legatura del midollo spinale al 6° spazio intervertebrale, in + ha luogo il taglio netto di un pezzo del capo centrale del nervo vago sinistro. Il capo centrale viene trattenuto fuori della ferita, isolato su una bacchetta di vetro.

Fig. 18. — Previa doppia vagotomia, e legatura come sopra, in + ha luogo lo schiacciamento del capo centrale di uno dei nervi vaghi tra i due capi d'una pinza.

Fig. 19. — Previa doppia vagotomia, e legatura come sopra, nel tratto compreso tra le due crocette si stira con cautela il capo centrale di uno dei nervi vaghi.

Fig. 20. — Previa doppia vagotomia e la legatura del midollo spinale, si stringe tra le pinze il nervo brachiale sinistro.

Fig. 21. — Previe le operazioni solite, in + comincia l'inibizione ottenuta per mezzo di un taglio netto fatto al capo centrale di uno dei nervi vaghi, la quale viene in seguito ad eccitamento elettrico (dist. rocchetti: mm. 200) interrotta da un'unica inspirazione.

Fig. 22, 23, 24. — Al segno + rispettivamente si fa solletico alla mucosa nasale, si grida all'orecchio, si batte sul tavolo. L'animale ha subito le solite operazioni.

Fig. 25, 26. — In + si procede al taglio di un nervo vago, l'altro essendo già stato tagliato precedentemente.

Fig. 27. — In + avviene il taglio dei due vaghi, previa legatura del midollo.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXI. N. 10.

Laboratorio Patologico dell'Ospedale Mauriziano di Torino.
Direttore Prof. T. Carbone.

SUL PROCESSO INTIMO DI REGRESSIONE DELLA PERITONITE TUBERCOLARE PER LA LAPAROTOMIA SEMPLICE (1)

Dott. **Gerolamo GATTI**
Assistente alla Sezione Chirurgica diretta dal Prof. A. Carle.

(Tav. VII)

Nel 1862 lo Spencer Wells di fronte ad una diagnosi dubbia fra cisti ovarica e peritonite tubercolare fece una laparotomia esplorativa. Praticò una piccola incisione sotto l'ombelico, trovò peritonite tubercolare e rinchiuse senz' altro. L'inferma guarì ed era encor sana 25 anni dopo (Kümmel).

Dopo d'allora Dohrn, Hegar, Linfors, Schroeder, Schuckling, Stellvag, ecc., comunicarono casi consimili. Chi però propose la cura chirurgica della tubercolosi peritoneale con la laparotomia semplice fu il Koenig (1884) in base a tre sue osservazioni. Nel 1890 in una seconda comu-

(1) Del presente lavoro venne data *Comunicazione* all'Accademia di Medicina di Torino nella seduta del 20 Marzo 1896. Il lavoro completo, con l'esposizione dettagliata delle singole esperienze è pubblicato sull'*Archiv für klinische hirurgie von Langenbeck*, 1896.

nicazione ne presentò 131 casi col 65 % di guarigioni definitive.

Per alcuni anni fu una questione molto discussa. Löhlein, Henoch, Prochownik, Spaeth, Gusserow, Pribram, Truc ed altri si opposero alla proposta del Koenig; moltissimi autori la sostennero. Però le statistiche più recenti del Lindner — 205 casi —, del Varnek — 240 casi —, dell'Aldibert — 322 casi — e del Roersch — 358 casi —, confermarono decisamente l'importanza della cura chirurgica nella peritonite tubercolare.

Alle *osservazioni chimiche* si aggiunsero poi le *anatomiche* (necroscopie, o laparotomie successive), le quali oltre a confermare i vantaggi della laparotomia semplice servirono di base alle prime discussioni sul *meccanismo della guarigione*.

Il Jordan (1895) raccolse 15 osservazioni anatomiche in casi di notevole miglioramento: 4 alla necroscopia e 11 per ripetute laparotomie.

Dapprima le osservazioni anatomiche furono soltanto *macroscopiche*. In base ad esse gli autori furono tutti d'accordo nell'ammettere che si trattasse di un'attiva proliferazione dell'elemento connettivale che andava strozzando gli elementi cellulari specifici del tubercolo. E questo concetto parve trovare una base *istologica* nei reperti microscopici dell'Osler, del Pichini (Ceccherelli), del Bumm e del Riva. Secondo Schwartz, Ceccherelli, ecc., la laparotomia non farebbe che favorire il processo di peritonite adesiva a cui la tubercolosi tende già di per sè e a cui riesce senz'altro nei casi ormai ammessi di guarigione spontanea.

Le aderenze della peritonite adesiva strozzerebbero il processo tubercolare secondo il meccanismo, dice lo Schwartz, indicato dal Boulland. Ecco le parole stesse del Boulland « ..... il se produit à la surface de la séreuse un exsudat fibri-« neux sous forme de filaments anastomosés, de fausses mem-« branes, de granulations inflammatoires très différents des « granulations tuberculeuses. Puis la membrane s'épaissit, « devient opaque, ses cellules épithéliales dégénèrent et tom-

« bent, son tissu conjonctif infiltré et irrité par les tubercules « prolifère, il est envahi par des bourgeons de tissu embryon- « naire qui gagne peu à peu sa surface et la recouvre de « néomembranes..... Bientôt le tissu embryonnaire se trans- « forme en tissu conjonctif; des brides, des cloisons, des adhé- « rences solides et rétractiles s'établissent entre les organes « et étouffent en même temps les granulations tuberculeuses. « Celles-ci subissent aussi la transformation fibreuse ou si « elles sont déjà caséeuses, elles sont pour ainsi dire enchistées « par la prolifération conjonctive ».

Negli ultimi anni cominciarono gli studî sperimentali.

Nannotti e Baciocchi, nel giugno 1893 e nel febbraio 1884, comunicarono i primi risultati delle loro esperienze in corso sui cani e sui conigli. Avevano ottenuto miglioramenti notevoli nei conigli, guarigioni assolute nei cani. La scomparsa della tubercolosi avveniva, o per riassorbimento, o per trasformazione fibrosa. Si riservavano di descrivere, ad esperienze finite, il processo istologico della regressione.

Kischensky nel novembre 1893 presentò, in una nota preventiva, il risultato delle sue esperienze sui conigli e sui cani. Gli animali operati vivevano più dei controlli, però finivano tutti di tubercolosi generalizzata. Macroscopicamente trovò qualche tempo dopo la laparotomia un impiccolimento, un raggrinzamento dei tubercoli. Dalle sue osservazioni istologiche apparirebbe che:

a) da 3 a 6 giorni dopo l'operazione l'infiltrazione di cellule rotonde (leucociti ad uno, o più nuclei), prima mediocre, si fa intensa all'intorno e dentro al tubercolo, la fagocitosi, prima insignificante, si fa molto accentuata;

b) da 10 a 15 dopo la laparotomia si ha sviluppo di giovani striscie di connettivo (proliferazione di fibroblasti), con formazione di vasi, infiltrazione lieve, pochi bacilli in involuzione;

c) da 20 ad 80 giorni dopo l'operazione si ha sviluppo attivo di connettivo attorno ai nodi con carattere fibroso alla periferia e giovani elementi (fibroblasti) verso il centro. In

alcuni tubercoli si ha un anello connettivale periferico ed al centro cellule epitelioidi, o sostanza caseosa; altri hanno uno sviluppo tale dell'anello fibroso che nulla più rimane degli elementi specifici. A forte ingrandimento si notano fra le cellule epiteliodi grosse cellule di forma ovale, o rotonda con nucleo vescicoloso, contenenti leucociti, prodotti cellulari in distruzione e detriti nucleari; alcune hanno vacuoli contenenti bacilli; al centro poi del tubercolo piccole masse caseose. In un periodo più avanzato le masse caseose del centro sono più grosse, come isole chiuse degli elementi connettivali; in queste zone connettivali si trovano capillari dilatati e turgidi, spazi contenenti prodotti cellulari in disfacimento (spazi linfatici nei quali arriva il materiale disfatto del centro) e in qualche punto gruppi di cellule epitelioidi.

La regressione del processo sarebbe dunque dovuta alla infiltrazione leucocitaria e alla fagocitosi dei primi giorni e all'attiva proliferazione connettivale successiva.

Gatti nel marzo 1894 riferisce in una nota preventiva le osservazioni istologiche delle sue esperienze sulle cavie. Esse si oppongono all'opinione dominante fino allora che nella regressione della tubercolosi il fatto principale fosse l'attiva proliferazione connettivale. Viene distinto nettamente il modo diverso con cui si comportano la tubercolosi caseosa e la fibrosa di fronte alla laparotomia: nei tubercoli già in preda a caseosi la capsula periferica che avvolge la massa caseosa non differisce negli animali operati e non operati. Nei tubercoli non caseificati (tubercolosi fibrosa) il processo di guarigione si inizia al centro del tubercolo per un processo di degenerazione idropica (vacuolizzazione) del protoplasma delle cellule epitelioidi che invade poi anche il nucleo e conduce al disfacimento della cellula; vanno per ultimo distrutte anche le membrane cellulari e per la distruzione di più cellule vicine si arriva alla formazione di spazi irregolari più o meno larghi, che collabiscono e si chiudono man mano per non lasciare traccia. I singoli elementi epitelioidi vengono così lentamente riassorbiti in modo che i loro detriti non possono ac-

cumularsi ed esercitare richiamo di cellule migranti (come avviene nelle caseosi); per contrario le cellule linfoidi vanno man mano scomparendo.

Nei giorni che seguono immediatamente la laparotomia non si rileva nè aumento delle cellule linfoidi (infiltrazione parvicellulare), nè fagocitosi, nè proliferazione di connettivo; si ha solo un leggierissimo grado di iperemia. Mancano assai spesso aderenze dopo l'operazione.

Dunque la regressione non è dovuta, nè alle aderenze, nè a connettivo proliferante che strozzi gli elementi specifici del tubercolo, ma ad un processo di degenerazione e distruzione lenta delle cellule epitelioidi, scomparsa delle cellule linfoidi senza aumento del connettivo preesistente; il che sta in rapporto col fatto che la maggior parte degli osservatori riaprendo l'addome trovarono il peritoneo a superficie perfettamente liscia.

Lo Stchegoleff (settembre 1894) pubblicò le sue esperienze sui cani nei quali aveva prodotto gravi tubercolosi (generalizzazione del processo e caseosi costante, più o meno avanzata, nel g. omento). Le sue osservazioni si accordano con quelle del Kischensky.

Nel novembre 1894 Nannotti e Baciocchi riferirono in un lavoro accurato l'esito dei loro studi sui cani ed i conigli. Subito dopo la laparotomia (5-6 giorni) si nota un'emigrazione cellulare di poco momento caratterizzata dall'accumulo di pochi leucociti quasi esclusivamente alla periferia del tubercolo; ad essa segue fagocitosi, degenerazione degli elementi cellulari, neoformazione vasale, comparsa di fibroblasti. Si ha poi continuo e progressivo disfacimento cellulare che iniziandosi nella parte centrale del nodo tubercolare si estende verso la periferia, mentre da questa si inizia alla sua volta la neoformazione vasale accompagnata da un considerevole sviluppo di fibroblasti. Per tutti questi fatti istologici un nodulo tubercolare può, coll'andare del tempo, trasformarsi in un nodulo di tessuto fibroso in cui non resta più alcun elemento che ricordi l'affezione preesistente, o riassorbirsi interamente

con la completa *restitutio ad integrum* di quel tratto di peritoneo su cui erasi svolto il processo tubercolare.

È certo quindi, essi concludono, che i benefici effetti della laparotomia nelle peritoniti tubercolari sono legati alla reazione infiammatoria della sierosa peritoneale per cui si ha, oltre all'aumento del suo potere assorbente, distruzione del virus tubercolare (fagocitosi), degenerazione degli elementi cellulari, neoformazione connettivale, vascolarizzazione dei noduli tubercolari, col successivo loro riassorbimento, o con successiva trasformazione fibrosa.

Il D'Urso comunicò al Congresso della Società italiana di Chirurgia (ottobre 1895) il caso di una donna che aveva operato 4 volte di laparotomia. Le osservazioni istologiche sui pezzi successivamente asportati gli avrebbero mostrato un processo di regressione identico nelle sue linee generali a quello già rilevato sugli animali (Nannotti ed altri) e sull'uomo (Bumm), cioè: invasione leucocitaria che dissocia la zona epitelioide e frammenta le cellule giganti, neoformazione di vasi embrionali fin nel centro del tubercolo e sostituzione di tessuto infiammatorio di recente organizzazione al tubercolo stesso.

Il Mazzoni nella stessa seduta (ottobre 1895) riferisce due suoi casi rioperati, sui quali ha potuto fare le seguenti osservazioni istologiche: *a*) intorno al tessuto tubercolare ha luogo un'essudazione flogistica, conseguenza della ricca vascolarizzazione che si verifica inesistente prima dell'intervento: e ciò è dimostrato dalla parte periferica dei noduli, costituita da reticolo ialino, nelle cui maglie si riscontrano leucociti; — *b*) dei noduli tubercolari, alcuni dileguano per sostituzione ad essi di un tessuto connettivo riccamente vascolarizzato, altri per un processo di degenerazione cistica (vacuolizzazione del tubercolo), la quale può ritenersi come l'effetto di una infiltrazione sierosa fra gli elementi del tubercolo, donde la formazione delle piccole cisti, le quali confluendo per l'atrofia progressiva degli stessi elementi dànno luogo a cisti che completamente si sostituiscono al nodulo tubercolare primitivo.

Più recentemente il Vassilevsky (dicembre 1895) esperimentò sui conigli. Però le sue esperienze, per quanto diligenti, essendo fatte esclusivamente sull'animale meno adatto ad esse, su sole tubercolosi miliariformi, e con osservazioni che non vanno a più di 26 giorni dall'operazione, gli permettono conclusioni ristrette.

Prima della mia nota (marzo 1894) non s'era parlato che di proliferazione connettivale e trasformazione fibrosa. In quella nota io escludevo che la guarigione del tubercolo fosse dipendente da questa azione del connettivo e mettevo in prima linea la degenerazione idrófica delle cellule epitelioidi. Ora rilevo che degli osservatori successivi Nannotti e Bacciocchi, pur accettando ancora il concetto della proliferazione connettivale, mettono però in evidenza anche il fatto della degenerazione cellulare, come indipendente dallo strozzamento fibroso e il Mazzoni rileva ancor più questa degenerazione e sommariamente descrive una certa categoria dei suoi tubercoli in modo molto analogo a quanto io avevo esposto nella mia nota sulle cavie.

Condizioni d'esperimento e tecnica delle ricerche.

Ho sperimentato su cavie, conigli e cani.

Delle numerose cavie d'esperimento (circa 170) ho tenuto conto per le mie osservazioni soltanto di 31; le altre, o morirono troppo presto di tubercolosi generalizzata, o finirono di shok operativo, o non si mantennero nelle condizioni d'esperimento necessario a dare risultati sicuri.

Le esperienze sui conigli mi diedero, dal punto di vista istologico, risultati chiari e interessanti quanto quelle delle cavie e dei cani. Però ho trovato questi animali meno adatti degli altri alle mie ricerche. Innanzi tutto la loro resistenza ai traumi operativi è molto debole, sopratutto quando sono in preda ad un processo tubercolare, cosicchè molti di essi, o morirono di shock, o venivano messi dall'operazione in uno

stato di depressione sfavorevole al processo di guarigione che volevo provocare. In secondo luogo, riuscendo impossibile ottenere in questi animali il terzo stadio della tubercolare peritoneale, senza ch'essi perdano ogni possibile resistenza all'atto operativo, ne viene che non si può riprodurre uno stadio assai comune nell'uomo sottoposto alla laparotomia, cioè lo stadio in cui il g. omento è tutto arrotolato in una grande massa raccolta inferiormente allo stomaco. Tanto a me che agli altri sperimentatori non venne fatto d'agire su questi animali che su tubercolosi miliariformi. Per queste ragioni ho limitato il numero delle mie esperienze sui conigli.

I cani sono gli animali che si prestano meglio a questi esperimenti e per la loro resistenza agli atti operativi e per lo sviluppo relativamente lento della loro tubercolosi la quale arriva ad uno stadio localmente molto avanzato prima che avvenga la generalizzazione del processo e il marasma dell'animale. Le mie osservazioni sui cani sono basate su 26 animali d'esperimento.

Non ho seguìto il sistema degli animali-controllo per il grado notevolmente diverso di recettività da animale ad animale anche della stessa specie. Invece ho seguìto le fasi del peritoneo di ogni singolo animale osservandolo prima che fosse influenzato dalla laparotomia (pezzi asportati dalla prima operazione) e dopo la laparotomia, a diversi periodi.

Materiale d'inoculazione: g. omento tubercoloso di cavia, o di cane, bacilli tubercolari di cultura (agar, o siero glicerinato). Il materiale di cultura era spappolato ascetticamente e poi diluito in acqua sterilizzata; la sua quantità era proporzionata al peso dell'animale.

Ho sempre fatto laparotomia semplice, senza successivi lavacri, od altro.

Soltanto i cani furono, quasi sempre, narcotizzati durante l'operazione (cloralio).

Ad ogni laparotomia asportazione per l'esame di peritoneo e sopratutto di g. omento; spesso anche di milza, fegato, gangli. Alle necroscopie asportazione anche di pezzi d'altri organi (polmoni, ghiandole mediastiniche, ecc.).

Ogni pezzo era messo a fissare parte in alcool e parte in un liquido al sublimato (sublimato e NaCl, sublimato Müller Foà, liq. del Zeuker); talora una parte anche in liq. Flemming. Inclusione in paraffina. Metodi usati per i preparati batterioscopici: Kühne (1). Gram, Ziehl.

Il metodo Kühne dà preparati belli anche istologicamente; è però assai più lungo degli altri. Quello che ho usato di più fu lo Ziehl, o solo, per mettere in evidenza la presenza dei bacilli anche se rarissimi, o con una seconda colorazione nucleare (soluz. acquosa di violetto Genziana) per mettere in evidenza la fagocitosi.

Liquidi coloranti: col Flemming la saffranina Pfitzner, coll'alcool il carminio alluminoso e orange, o l'ematossilina ed eosina; coi liquidi al sublimato l'ematossilina (Böhmer, o Ehrlich) ed eosina, o l'ematossilina sola, o l'ematossilina e Van Gieson.

Noto che la seconda colorazione col Van Gieson, di cui mi sono servito negli ultimi due anni (nei conigli e nei cani) dà una colorazione così vivace e netta del connettivo di metterne in evidenza il più fine reticolo; cosicchè l'ho trovato di una grande utilità.

Per le mie osservazioni sulla degenerazione cellulare, sopratutto delle cellule epitelioidi, ho potuto avere reperti delicati ed evidenti con la fissazione in sublimato; la fissazione in alcool non mi avrebbe permesso queste osservazioni minute. Noto ciò perchè qualcuno degli osservatori ha adoperato per le fissazioni esclusivamente l'alcool, il che lo ha messo certo in condizioni disadatte d'esame.

Considerazioni sulle cavie.

La tubercolosi peritoneale nella cavia invade di preferenza e innanzi tutto il g. omento e i leg. gastrosplenico e gastroepatico, poi la sierosa che riveste la milza, il fegato e suc-

(1) E. Metschnikoff, « Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkebriesenzellen » (*Archiv von Virchow*, Bd. CXIII, Heft 1, 1888).

cessivamente gli intestini, il peritoneo parietale, ecc. È difficile sorprendere nel g. omento lo stadio *miliariforme* (1° stadio) e lo stadio successivo dell'*infiltrazione diffusa* a tutto il g. omento ancor disteso (2° stadio), perchè la rapidità che il processo assume in questi animali conduce in pochi giorni al 3° stadio in cui g. omento e leg. gastro-splenico e gastro-epatico infiltrati si raccolgono in una massa sola di spessore vario al disotto della g. curvatura dello stomaco.

Quando sono invasi dai tubercoli le sierose che rivestono la milza e il fegato si cominciano anche a sentire gangli mesenterici che vanno lentamente crescendo e cadono presto in caseosi.

Le ghiandole mediastiniche si infiltrano contemporaneamente alle mesenteriche; anzi assai spesso si trovano più sviluppate di esse.

Solo più tardi a circa un mese e mezzo dall'inoculazione si ha la generalizzazione del processo ad altri organi: polmoni, fegato, meningi, reni, ecc.

Il tubercolo nel peritoneo della cavia tende quasi sempre e rapidamente alla *caseosi;* però ci sono casi, certamente rari, in cui il processo non assume molta attività e i tubercoli restano per la maggior parte *fibrosi* e possono arrivare a guarigione spontanea. In qualche altro raro caso poi benchè la tubercolosi percorra tutti i suoi stadi, arrivando alla caseosi della gran parte dei tubercoli, tuttavia l'animale vive a lungo e il processo tubercolare non prende mai grande sviluppo. Così una cavia morì 146 giorni dopo l'inoculazione con una forma tubercolare poco sviluppata benchè caseosa. Anche fra le cavie, così recettive in genere, se ne trovano con un notevole grado di refrattarietà.

L'ascite nella cavia si trova soltanto in periodi avanzati del 3° stadio ed allora appare con essa la cachessia.

Le osservazioni istologiche dimostrano che nei primi periodi, cioè fino a circa 14 giorni dopo l'inoculazione si trova tubercolosi *fibrosa*, in un periodo successivo dai 14 ai 16 giorni circa essa si fa *mista* (fibrosa e caseosa), in periodi ulteriori,

cioè da 56 giorni in su, si trova esclusivamente tubercolosi *caseosa*. Questi periodi subiscono però delle oscillazioni e delle eccezioni, dovute al diverso grado di recettività dei singoli animali.

Fu appunto per queste notevoli differenze di recettività e di reazione dei singoli animali all'infezione tubercolare ho sospeso presto il regolare metodo degli animali controllo.

Istologicamente nelle cavie la tubercolosi si presenta nel seguente modo. Il tubercolo comincia con un accumulo di cellule migranti (linfoidi) attorno a gruppetti di vasi; in questi vasi abbondano i leucociti. Ulteriormente al centro di questi accumuli di cellule linfoidi si cominciano ad asservare cellule epitelioidi, piccole, ovali, con scarso protoplasma che vanno man mano aumentando di numero. In mezzo a questa massa di cellule linfoidi ed epitelioidi si va sviluppando un sottile reticolo connettivale e si arriva così al *tubercolo fibroso* in cui si hanno cellule epitelioidi prevalenti al centro, cellule linfoidi ad un solo nucleo, trilobato, prevalenti alla periferia e uno stroma fibroso più accentuato e più ricco di vasi alla periferia dove assume disposizione concentrica, esilissimo al centro; lungo i filamenti dello stroma si trovano cellule connettivali, o molto allungate e sottili, o fusiformi, più grosse (fibroblasti).

Quando invece di tubercoli isolati si hanno masse tubercolari, allora la vascolarizzazione è più ricca alla periferia della massa che all'interno di essa. Nei vasi abbondano quasi sempre i leucociti. I bacilli di Koch talora non si riesce a vederli, per lo più vi si trovano scarsi, o abbondanti, in generale in forme involutive; solo eccezionalmente sono fagocitati.

In uno stadio più avanzato del tubercolo fibroso, al centro si trovano quasi esclusivamente cellule epitelioidi più grosse, a largo protoplasma (Fig. 4 *a*), mentre le cellule linfoidi sono diminuite fortemente al centro e limitate quasi alla sola periferia (Fig. 4 *b*). In qualche raro caso nel protoplasma delle cellule epitelioidi di questo stadio si notano sfere liquide piccole, o grosse, oppure un anello di colliquazione attorno al

nucleo. È un processo di degenerazione idropica che resta sempre in questo suo stato iniziale. In qualche raro caso in questo stadio più avanzato la trama connettivale periferica si è fatta più accentuata ed accenna come ad un involucro fibroso del tubercolo e quando ciò avviene in una massa tubercolare queste trame fibrose periferiche costituiscono nell'insieme del tessuto una travatura in cui appaiono annidati i tubercoli stessi. Questa accentuazione della trama periferica è dovuta ad un'attiva proliferazione dei fibroblasti, che però di rado accennano a spingersi verso il centro, dove anzi coll'ingrandirsi delle cellule epitelioidi non si nota più, o quasi accenno di connettivo (Fig. 4 *c*).

Più innanzi, se ne togli i rari casi di miglioramento spontaneo, il *tubercolo*, lasciato a sè si fa *caseoso*. Si comincia con uno stadio (pre-caseoso) in cui il protoplasma delle cellule epitelioidi si fa più largo ancora, granuloso, pallido, a contorni indecisi fino a fondersi col protoplasma delle cellule vicine, il nucleo diventa contemporaneamente vescicoloso e tutta la cellula accenna a trasformarsi in una massa amorfa; si ha nello stesso tempo richiamo di cellule migranti per lo più a focolai, col sottile protoplasma ridotto ad un anello liquido e col nucleo in cariolisi (Fig. 8). Procedendo si arriva alla formazione di una massa caseosa centrale più, o meno ricca di detriti nucleari, circondata da una zona di cellule epitelioidi che si disfanno man mano e vanno ad aumentare la massa caseosa centrale; in questa zona di cellule epitelioidi si trovano in qualche caso rare cellule giganti.

La trama periferica intanto va impoverendosi di cellule linfoidi e per un processo di degenerazione idropica che invade e distrugge lentamente le cellule epitelioidi presenta tra le sue maglie degli spazi, delle cavità irregolari, che si chiudono man mano per l'addossarsi della maglia fibrosa fino ad avere poi nei tubercoli caseosi più avanzati una capsula sottile e densa.

Circa l'influenza della laparotomia sul tessuto tubercolare ho notato che quando essa viene fatta troppo precocemente,

in un periodo cioè in cui il tubercolo non è ancora arrivato al suo pieno sviluppo, essa non agisce affatto sul processo tubercolare che continua il suo corso naturale.

In un caso poi in cui la 1ª laparotomia, benchè fatta non troppo precocemente, non aveva agito, si ebbe un evidente vantaggio dalla 2ª laparotomia.

Ho osservato il peritoneo tubercoloso di animali operati nelle sue fasi successive da un giorno a molti mesi dopo l'atto operativo.

Nei giorni 1°, 3°, 6° dopo l'operazione si trova nel cavo peritoneale una certa quantità di liquido sieroso, talvolta leggiermente rossiccio. Macroscopicamente la tubercolosi presenta lo stesso aspetto. Istologicamente le cellule *epitelioidi* e le *linfoidi* sono immodificate così per la proporzione numerica, che per l'aspetto. Non aumento dei *fibroblasti*, non *cariocinesi*, non *fagocitosi*.

Riassumo ora quello che si è man mano osservato da 6 giorni fino a molti mesi dopo la laparotomia.

Dirò innanzi tutto quello che avviene nei *tubercoli fibrosi*. Continua a mancare la proliferazione di *fibroblasti*. Alla periferia essi si trovano nel numero di prima, si vanno solo man mano avvicinando per l'adossarsi della maglia connettivale che descriveremo; al centro si trasformano in elementi allungati e adulti. Solo in un caso si sarebbe notato, anche dopo la laparotomia, un certo grado di proliferazione di fibroblasti in tubercoli fibrosi, cosicchè si avrebbe avuto non solo addensamento ma anche aumento del connettivo preesistente; in altre parole in questa cavia la proliferazione connettivale che aveva luogo prima dell'atto operativo non cessò dopo di questo, ma continuò, benchè in grado non molto spiccato.

Le cellule epitelioidi, nei tubercoli fibrosi degli animali operati (come del resto nei tubercoli a completo sviluppo negli animali anche non operati) si fanno sopratutto anche al centro, grosse, con protoplasma largo ed a forma poliedrica (Fig. 4). In questo protoplasma si comincia notare già

6-7 giorni dopo la laparotomia, gocciole di liquido e talora un alone liquido che avvolge il nucleo; questi fatti degenerativi così iniziali e limitati a pochi nuclei si vanno estendendo e aggravando. Così dopo 10-12 giorni dall'operazione si trova già il protoplasma trasformato tutto in una grossa vescicola liquida nella quale nuota il nucleo, ancora normale, o già alquanto vescicoloso (Fig. 5). Più avanti anche il nucleo si fa notevolmente vescicoloso e si può avere la scomparsa di tutta la cellula con persistenza della sola membrana cellulare e quando si distruggono parecchie cellule vicine, o non resta che l'esile reticolo fatto dalle persistenti membrane cellulari; o, rotte queste, rimane una cavità a contorno sfrangiato (Fig. 6). Con questo processo si vanno formando cavità più larghe e solo qua e là nelle maglie dello stroma si trovano cellule epitelioidi più, o meno degenerate (cavia XXVII dopo 122 giorni, cavia XXIX dopo 105 giorni). Infine le cellule epitelioidi scompaiono del tutto, poichè il processo si diffonde dal centro alla periferia.

Le *cellule linfoidi* che nel decorso del processo degenerativo descritto sono andate sempre diminuendo, a questo punto sono generalmente scomparse e solo in qualche caso ne permane qualche piccolo focolaio. È da notare che in due casi (cavia XIX e XX) in cui nei tubercoli fibrosi non avvenne la degenerazione idrofica delle cellule epitelioidi ora descritte, non si ebbe neppure la scomparsa delle cellule linfoidi. Le cellule linfoidi prima di scomparire, pur conservando intatto il loro nucleo trilobato, subiscono una liquefazione del sottile anello protoplasmatico. Si trova anche qualche cellula linfoide inglobata nel protoplasma di una epitelioide (Fig. 4). È da ricordare che tanto prima della laparotomia che dopo nei vasi si trovano spesso abbondanti i leucociti.

Alla progressiva scomparsa degli elementi specifici del tubercolo succede un afflosciamento dello stroma le cui maglie si addossano a chiudere i moti e si raccolgono attorno ai vasi. Questo connettivo solo in qualche caso di tubercolosi fortemente fibrosa (cavie XVII e XXIV) si presenta a fascetti, a

massette dense, separati da tratti di connettivo reticolare; per lo più invece esso rimane quasi tutto reticolare, in piccola quantità attorno ai vasi. A questo punto il tubercolo può dirsi istologicamente guarito (cavia XXII dopo 42 giorni, XXIV dopo 63 e 143 giorni, XXVI dopo 93, XXVIII dopo 168, XXX dopo 180, XXXI dopo 268 giorni) (Fig. 3 e 7).

Come si è visto è possibile la guarigione istologica del tubercolo fibroso per un processo di degenerazione idropica delle cellule epitelioidi, scomparsa delle cellule linfoidi, addossamento del connettivo preesistente attorno ai vasi raggruppati. In parecchie cavie quasi tutti questi tubercoli erano perfettamente guariti e gli altri in avanzata guarigione; in una poi i tubercoli fibrosi erano guariti tutti.

Si può dunque affermare che nelle cavie la tubercolosi fibrosa è istologicamente guaribile con la laparotomia semplice.

Vediamo ora che cosa avviene dei *tubercoli caseificati*, o in via di caseificazione in seguito all'operazione.

Sul tubercolo caseoso la laparotomia agisce arrestando il processo. Non si ha più aumento della massa caseosa centrale, la zona di cellule epitelioidi che l'avvolge non è sensibilmente modificata, e la capsula periferica non è affatto accresciuta.

Se però la laparotomia può impedire un aumento della massa caseosa, non riesce però a favorirne la scomparsa. Così in alcune cavie i tubercoli fibrosi, o guariscono, o tendono alla guarigione, invece i caseosi restano allo stesso grado, anche dopo molti mesi. Così anche dopo molto tempo la 1ª laparotomia e anche dopo parecchie laparotomie si trovano i tubercoli ancora nei vari stadi notati alla 1ª laparotomia, senza poter notare una tendenza, o all'aumento, o al riassorbimento della sostanza caseosa.

Noto di più che i tubercoli arrivati allo stadio che precede immediatamente la caseosi (pre-caseoso) benchè non siano veramente ancora caseificati non sono però più suscettibili della guarigione che abbiamo descritta nei tubercoli fibrosi; spesso non passano nemmeno a caseosi e restano per molti

mesi dopo la laparotomia immutati. Descriveremo minutamente questo stadio pre-caseoso (Fig. 8) parlando dei cani dove è più frequente ed evidente.

Dunque la laparotomia semplice non guarisce la tubercolosi caseosa, o in via di caseificare, ma ne arresta il decorso.

L'influenza della laparotomia sulla *generalizzazione del processo* non è molto evidente in un gran numero di animali. Pure un'influenza benefica in questo senso esiste di certo anche in certi casi in cui la tubercolosi peritoneale non sembra affatto influenzata. Ricordo una cavia in cui la tubercolosi, un mese dopo la laparotomia, permane, anzi è alquanto aumentata, il che mostra che sul peritoneo tubercoloso l'operazione ha solo esercitato un'azione attenuatrice rallentandone i progressi; eppure questo bastò ad impedire la generalizzazione. Infatti la cavia alla morte, 180 giorni dopo l'iniezione, non presentava generalizzazione alcuna.

Considerazioni sui conigli.

La tubercolosi peritoneale dopo aver invaso in primo luogo il g. omento, come nelle cavie, si diffonde successivamente alla sierosa degli intestini, alla milza, al fegato, al peritoneo parietale, ecc.

La tubercolosi comincia sempre con un 1° *stadio* miliariforme, a cui segue un 2° *stadio* in cui per la confluenza dei tubercoli avviene un'infiltrazione diffusa del g. omento ancor disteso, con piccole massette qua e là; in un 3° *stadio* successivo si ha l'arrotolamento del g. omento e dei legamenti gastro-lienale ed epato-gastrico in una massa sola inferiormente allo stomaco.

Istologicamente la tubercolosi peritoneale attraversa rapidamente un primo periodo in cui è puramente *fibrosa;* il tubercolo fibroso del coniglio ha in generale uno stroma connettivale molto delicato e le cellule epitelioidi si fanno ben presto grosse, a protoplasma largo. I tubercoli lasciati a sè

tendono quasi senza eccezione e con rapidità alle *caseosi;* ciò è evidente sopratutto nei conigli I° e III°. Noto che nei tubercoli caseosi e in quelli in via di caseificare si trovano talora abbondanti le cellule giganti che sono così rare negli altri animali.

I bacilli di Koch vi si sono trovati in parecchi casi, talora anche abbondantemente, quasi sempre in forme involutive e con vario grado di fagocitosi da parte delle cellule epitelioidi.

Per le ragioni che m'hanno indotto a limitare il numero degli esperimenti sul coniglio e sopratutto pel notevole grado di depressione di questo animale in seguito all'atto operativo, non ho creduto opportuno di ricercare lo stato del peritoneo nei primi giorni che seguono la laparotomia. Mi sono quindi servito di questi animali per i risultati lontani.

Ho potuto così vedere che i tubercoli che all'atto della laparotomia sono ancora *allo stato fibroso*, son suscettibili di miglioramento e di guarigione per un processo di regressione in cui il fatto dominante è la degenerazione lenta, idropica, delle cellule epitelioidi che disfacendosi lasciano prima piccoli vuoti, poi dànno luogo a cavità sfrangiate piccole e larghe che vanno poi man mano restringendosi per un addossamento della maglia connettivale dello stroma del tubercolo, mentre le cellule linfoidi scompaiono lentamente prima dal centro e poi totalmente, o quasi anche dalla periferia. Lo stroma fibroso non aumenta dopo l'operazione; i suoi fibroplasti non proliferano; non si osserva neppure proliferazione vasale. Il tubercolo guarito è così ridotto ad un gruppo di piccoli vasi avviluppati da connettivo reticolare, scarse cellule fisse, allungate, senza più traccia, o con scarsi, piccoli focolai di cellule linfoidi.

I tubercoli invece già in via di caseificare (*pre-caseosi*) e quelli già *caseosi* subiscono per la laparotomia un semplice arresto. Così in due conigli si trovano alla 2ª laparotomia e alla morte, i tubercoli pre-caseosi e caseosi nella stessa proporzione e negli stessi stadi notati alla 1ª laparotomia; nel coniglio VI, ad es., a tubercolosi prevalentemente caseosa,

mentre i tubercoli fibrosi subiscono dopo l'operazione un notevole processo di involuzione, 54 giorni dopo la 1ª laparotomia e 16 dopo la seconda, si trovano i tubercoli pre-caseosi numerosi come alla 1ª laparotomia ed i caseosi nello stesso numero e nello stesso stadio affatto iniziale. Un coniglio alla morte, mentre si mostra guarito della tubercolosi fibrosa da cui era quasi esclusivamente affetto, presenta ancora alcuni tubercoli caseosi, non notati nelle laparotomie precedenti, perchè rarissimi, ma che otto mesi dopo la 1ª laparotomia permangono tuttora, senza accenno a riassorbimento, in avanzata calcificazione. La capsula che avvolge i tubercoli caseosi non si fa più spessa in seguito all'atto operativo. Dunque la laparotomia ostacola il passaggio della tubercolosi fibrosa a tubercolosi caseosi, arresta la tubercolosi caseosa nel suo decorso e può renderla innocua per un lento processo di calcificazione.

Il Vassilevsky parla di riassorbimento delle masse caseose, ma mi pare che egli basi questa sua affermazione su dati troppo scarsi. Io d'accordo con Nannotti e Baciocchi, posso escluderla decisamente.

La tubercolosi peritoneale può trovarsi nel coniglio ancor tutta allo stato fibroso. Il Vassilevsky ha osservato da 5-10 giorni dopo l'inoculazione la tubercolosi era sempre soltanto fibrosa e che la laparotomia iniziava un processo di trasformazione verso la guarigione, che egli non ottenne mai perchè non osservò animali più in là di 26 giorni dalla data dell'operazione. Io pure ho laparotomizzato due conigli in preda a soli tubercoli fibrosi e li ho visti guarire; i rarissimi tubercoli caseosi di uno di essi (VII) sfuggiti all'esame nella 1ª e 2ª laparotomia, apparvero alla morte in avanzata calcificazione e non furono di ostacolo alla guarigione dell'animale. Nannotti e Baciocchi non hanno operato nessuna tubercolosi peritoneale di coniglio puramente fibrosa e perciò non hanno avuto nessuna guarigione completa. Si può dunque concludere che la peritonite tubercolare del coniglio può essere completamente guarita dalla laparotomia semplice purchè

questa venga praticata in quel primo stadio in cui essa è puramente fibrosa; e di più che la presenza di una piccola quantità di tubercoli caseosi non esclude la guarigione perchè essi possono esser resi inattivi per un lento processo di calcificazione.

Considerazioni sui cani.

Anche nel cane sono innanzi tutto e sopratutto invasi dal processo tubercolare, il g. omento e i leg. gastro-splenico e gastro-epatico; il processo si diffonde poi man mano alla sierosa della milza, a quella del fegato, alle ghiandole mesenteriche e mediastiniche, alla sierosa intestinale, al peritoneo parietale e in seguito si generalizza ai polmoni, reni, ecc.

Il 1° *stadio* della tubercolosi è *sempre miliariforme:* il g. omento ancor disteso è tutto tempestato di noduli avvolti nel grasso. Poi i noduli si fanno più grossi, alla periferia del foglio omentale cominciano a confluire in massette, questa confluenza si estende a tutto il g. omento e si ha il 2° *stadio*, cioè la *infiltrazione diffusa* del g. omento ancor disteso. Alla periferia si vanno intanto formando masse di volume vario e si arriva al 3° *stadio* in cui il *g. omento* è *arrotolato* in più nodi, od in una massa sola posta inferiormente allo stomaco, con un volume che può arrivare a quello di un pugno d'uomo. Al 3° stadio si accompagna generalmente l'ascite come si è visto sopratutto nei cani V, VI, VII e VIII.

Nel cane la tubercolosi ha uno sviluppo più lento che negli animali precedenti, e questi tre stadi si possono seguire con facilità; talvolta poi per il lento sviluppo del processo i tre stadî possono coesistere nello stesso g. omento; così nel cane XI alla 1ª laparotomia si trovò tubercolosi al 1° stadio con un lieve accenno al 2°, alla 2ª laparotomia il g. omento era variamente affetto e vi si trovavano tutti e tre gli stadî.

La generalizzazione del processo nel cane avviene più tardi che nelle cavie; anche per ciò quindi essi si prestano meglio a queste ricerche (cani VI, VII, VIII). Istologicamente la tu-

bercolosi passa attraverso a due stadî: fibroso e caseoso. In questi animali il carattere fibroso è più accentuato che nelle cavie e nei conigli e dura più a lungo; nel cane si arriva alla caseosi più tardi che nei precedenti animali.

I tubercoli si formano per un processo analogo a quello descritto nelle cavie: accumulo di cellule linfoidi attorno ai vasi, comparsa successiva di piccole cellule epitelioidi al centro, aumento di esse in numero e grandezza, formazione di uno stroma fibroso (vedi cane IX). In principio dunque prevalgono le cellule linfoidi (giovani tubercoli), poi vanno facendosi prevalenti le cellule epitelioidi che si ingrossano man mano, sopratutto per un rigonfiamento del loro protoplasma.

Nei tubercoli già formati lo stroma fibroso assume alla *periferia* una disposizione concentrica e vi è variamente sviluppato, ora delicatissimo, appena percettibile, ora accentuato fino ad assumere quasi l'aspetto di capsula, variamente ricco di cellule fisse parte adulte e parte giovani (fibroblasti); al centro lo stroma forma un reticolo molto esile che ben raramente si fa molto spiccato (cane IV) e si mantiene spessissimo esile anche quando è assai sviluppata la trama periferica (cane III), anzi in generale si fa meno evidente man mano che il tubercolo diventa adulto e talora non è neppure più percettibile fra le grosse cellule epitelioidi fortemente adossate.

Nei periodi più avanzati della tubercolosi fibrosa, il centro del tubercolo è fatto quasi esclusivamente dalle cellule epitelioidi adossate con un protoplasma molto largo, poliedrico, però ancora ben conservato (Fig. 4). In qualcuno di questi tubercoli si nota talvolta un processo di degenerazione idropica del protoplasma in forma di piccole sfere liquide, sparse qua e là, e di un anello che avvolge il nucleo; ciò dà, nei preparati fissati, un aspetto di vacuolizzazione del protoplasma che (convien notarlo) negli animali non operati, anche se esiste, è sempre inizialissimo.

Arrivato a questo punto il tubercolo fibroso lasciato a sè passa generalmente a caseosi (2° stadio); della quale parle-

remo più avanti. *Nel tubercolo fibroso* la vascolarizzazione è in generale piuttosto ricca sopratutto alla periferia e nei vasi abbondano generalmente i corpuscoli bianchi. Solo rarissimamente si sono osservate figure cariocinetiche. Non ho trovato che rarissime cellule giganti, molto più rare che nelle cavie. I bacilli di Koch non si sono visti in qualche raro caso di tubercolosi iniziale, ma nella gran generalità vi si trovano e se il processo è un po' avanzato sono abbondantissimi, talora in quantità veramente enorme; prevalgono le forme grosse, pallide, segmentate, cioè involutive; solo nei primi periodi della tubercolosi fibrosa si trovano quasi esclusivamente forme giovani; sono in parte liberi e in parte fagocitati; in certi casi il protoplasma delle grandi cellule epitelioidi del centro dei tubercoli ne era tutto gremito. Ho osservato che la fagocitosi è tanto più notevole quanto più forte è il numero dei bacilli; l'ho trovata per tal modo più accentuata nei casi avanzatissimi finiti con la morte, o in condizioni già disperate al momento dell'incisione.

Il tubercolo fibroso arrivato ad un grado avanzato di sviluppo, tende, come ho detto per lo più alla *caseosi;* prima di arrivarvi passa per uno stadio intermedio (pre-caseoso) su cui fermo l'attenzione, perchè sebbene il tubercolo non sia ancora caseificato, pure di fronte alla laparotomia si comporta già come tale.

In questo stadio pre-caseoso le cellule epitelioidi sono molto grosse, con largo protoplasma, pallido, a contorno spesso mal definito; per scomparsa della membrana cellulare, il nucleo vescicoloso cade in disfacimento prima del protoplasma, cosicchè si hanno piccole zone di sostanza protoplasmatica senza nuclei, in cui non si discernono affatto, o solo incompletamente, i contorni cellulari; le cellule linfoidi sono attirate dove il disfacimento delle cellule epitelioidi si accentua di più e vi si trovano ad accumuli col nucleo in frammentazione; il reticolo fibroso centrale va scomparendo (Fig. 8). Procedendo, si passa allo stadio della *caseosi* in cui al centro si ha la massa necrotica, attorno a questa una zona di cellule epite-

lioidi in disfacimento in cui nel cane, a differenza dei conigli e anche delle cavie, non si trovano cellule giganti che in via affatto eccezionale. Alla periferia poi la trama connettivale è veramente provvista di cellule linfoidi e contiene cellule epitelioidi sempre più piccole di quelle situate verso il centro. Il protoplasma di queste cellule subisce un lento processo di degenerazione idropica in cui, a differenza di quanto avviene nella necrosi caseosa, la membrana cellulare e il nucleo scompaiono dopo del protoplasma; queste cellule vanno così lentamente disfacendosi, sono man mano riassorbite e lasciano dei vuoti che la maglia fibrosa chiude successivamente, addosandosi, o addensandosi fino ad assumere nei vecchi tubercoli caseosi (ascessi tubercolari) l'aspetto di capsula.

Mentre dunque al centro del tubercolo si ha un *rapido processo di necrosi da coagulazione* delle cellule epitelioidi, senza possibile riassorbimento e quindi con permanenza di una massa caseosa, alla periferia le cellule epitelioidi subiscono un *lento processo di necrobiosi da degenerazione idropica*, con pronto riassorbimento dei prodotti del disfacimento cellulare. Questi due processi diversi devono dipendere dalla vascolarizzazione assai più ricca alla periferia, dove le cellule epitelioidi rimangono meglio conservate e non subiscono così per tempo il rigonfiamento che si nota in quelle del centro anche nei tubercoli ancora fibrosi.

Ho detto già come la recettività di fronte all'infezione tubercolare varî molto da animale ad animale. Dirò però che la tubercolosi miliariforme pura non l'ho mai trovata oltre a 19 giorni dall'inoculazione; al di là di questo limite essa era sempre, o diffusa, o nodulare. In certi animali poi già prima dei 19 giorni il processo dello stadio miliariforme era passato al 2° e al 3° stadio; così un cane inoculato con materiale di cavia e tre cani inoculati con bacilli di cultura, già dopo 13 giorni presentano il passaggio completo, o parziale del 1° stadio, miliariforme, a quelli della infiltrazione diffusa e anche al nodulare.

Alla tubercolosi *miliariforme*, alla *infiltrazione diffusa* e

ai primi periodi della *nodulare* corrisponde in genere istologicamente la tubercolosi fibrosa. Ho avuto due sole eccezioni: un cane a infiltrazione diffusa con rari tubercoli già allo stadio pre-caseoso e un altro a tubercolosi miliariforme avanzata, in cui oltre ai tubercoli fibrosi se ne trovano di pre-caseosi e di caseificati per quanto in grado iniziale. Ai periodi avanzati della tubercolosi nodulare corrisponde sempre la tubercolosi caseosa.

Il cane è l'animale nel quale la peritonite tubercolare per il decorso clinico e per le condizioni anatomo-patologiche (macroscopiche ed istologiche) si avvicina di più a quella dell'uomo.

Quanto all'*influenza della laparotomia* noto innanzi tutto che essa non agisce affatto se fatta troppo precocemente, cioè quando il processo tubercolare non è ancora ben sviluppato. All'inizio di queste ricerche due cani, qui non registrati, operati 12 giorni soli dopo l'inoculazione, non presentarono macroscopicamente tubercolosi peritoneale; si considerò come insufficiente il materiale adoperato per inocularli, non si presero pezzi per l'esame e si abbandonarono gli animali.

Ventisette giorni dopo riaperto l'addome di uno dei due cani, per altro scopo, vi si trovò infiltrazione tubercolare diffusa al g. omento, con massettine periferiche. L'esame istologico e batterioscopico confermò la diagnosi di tubercolosi pura; si aprì allora l'addome dell'altro cane e si ebbe un reperto consimile. Così un cane operato 12 giorni soli dopo la inoculazione non subì alcuna influenza dall'operazione; istologicamente si trovarono alla 1ª laparotomia molti tubercoli a sviluppo incompleto, cioè fatti con forte prevalenza di cellule linfoidi sulle epitelioidi. Pare che l'attività maggiore dell'infezione tubercolare in quei primi giorni le permetta una resistenza maggiore contro le influenze dell'atto operativo; è da notare che nel tubercolo, in quel primo periodo si trovano forme bacillari giovani a cui succedono presto forme involutive e perciò meno resistenti.

La lentezza con cui avviene la generalizzazione del processo

permette di operare con qualche vantaggio questi animali anche quando esso è già avanzato; ma ciò che più influisce è lo stadio di tubercolosi (fibrosa e caseosa) prevalente al momento della laparotomia e su ciò parleremo più avanti.

Se una prima laparotomia non agisce e agisce troppo debolmente, si possono sperare vantaggi anche notevoli di una seconda laparotomia. In due cani il processo trovato in aumento dopo la 1ª operazione si trovò arrestato e diminuito dopo la 2ª. Ho osservato il peritoneo tubercoloso in vari, successivi periodi dopo l'atto operativo.

Nei giorni 1, 3, 7 dopo la laparotomia si trova nel cavo peritoneale una certa quantità di liquido sieroso, rossicoio, che va diminuendo dal 1° al 7° giorno. Nel 1° e 3° giorno dopo l'operazione trovai il peritoneo lievemente arrossato, nel 3° e 7° il tessuto tubercolare era in leggierissimo aumento.

In questi primi 7 giorni la *congestione vasale* è leggierissima e limitata alla periferia dei tubercoli e delle masse tubercolari. Il *tessuto connettivo* non presenta modificazioni, i suoi elementi vi si trovano nella stessa proporzione, vi manca cioè proliferazione di fibroblasti; solo un certo numero di tubercoli di un cane (7 giorni dopo la laparotomia) presenta un lieve aumento della trama connettivale periferica e del reticolo centrale, ma con poco evidente aumento nel numero dei fibroblasti. Le *cellule linfoidi* non sono nè più numerose, nè modificate all'aspetto. Le *cellule epitelioidi* non sono modificate; solo in un caso (3 giorni dopo l'operazione) in qualche tubercolo si trova un inizialissimo processo di degenerazione idropica, di cui prima non si era visto cenno. I bacilli di Koch non sono aumentati di numero e la *fagocitosi* vi si trova nello stesso grado di prima; solo nel caso ora ricordato si notano in maggior numero le forme involutive. Manca la *cariocinesi*.

Nei cani riveduti 12 giorni dopo la laparotomia si nota un processo di degenerazione idropica delle cellule epitelioidi poco diffuso e poco avanzato che si limita a sfere liquide dentro il protoplasma, ad un alone liquido tutt'attorno al

nucleo e alla trasformazione di tutto il protoplasma in una massa liquida nella quale nuota il nucleo (Fig. 5).

Non esiste proliferazione di fibroblasti. Vi si trovano un po' più numerosi i bacilli di Koch, però con lo stesso grado di fagocitosi.

Anche nei cani dunque, come nelle cavie, non si notano, nei giorni che seguono immediatamente la laparotomia, i fatti sui quali si vorrebbe basato il meccanismo della guarigione della peritonite tubercolare: manca l'infiltrazione delle cellule migranti, cioè l'aumento delle cellule linfoidi, manca la proliferazione dei fibroblasti e l'aumento del connettivo, non si nota cariocinesi e la fagocitosi, o manca, o si trova allo stesso grado di prima. Vi esistono invece due fatti interessanti: 1) presenza di *liquido sieroso, rossiccio nel cavo peritoneale* fino a 7 giorni dopo l'operazione, in diminuzione man mano che ci si allontana da essa; 2) *degenerazione idropica delle cellule epitelioidi* ancora iniziale e limitata ad un certo numero di tubercoli 14 giorni dopo la laparotomia. In periodi ulteriori ai 12 giorni si vanno successivamente osservando i seguenti fatti istologici:

Il *connettivo* nella grande generalità degli animali non prolifera dopo la laparotomia; i fibroblasti non si presentano aumentati di numero. Però in qualche raro caso si trova in un certo numero di tubercoli qualche aumento del connettivo ed ivi si osserva la proliferazione dei fibroblasti; ciò s'è visto alla terza laparotomia di uno dei cani, dove alla periferia e anche al centro il connettivo moltiplica la sua rete e la ispessisce; in un altro cane si osserva questo fatto solo alla periferia. Si capisce come qualche reperto consimile possa essere parso ai primi osservatori una conferma del concetto già formulato, aprioristicamente, da qualche autore, che questo connettivo rappresenti il fattore istologico della guarigione proliferando fra le cellule epitelioidi e strozzandole. Le mie esperienze hanno dimostrato come questa proliferazione connettivale, in seguito a laparotomia, sia rara e sempre limitata e per di più non provocata dalla laparotomia eseguita.

Infatti in un animale non ancora operato, vediamo che 36 giorni dopo l'inoculazione presenta tubercoli con stroma fibroso in attivo sviluppo, ricco di fibroblasti; in questo animale non è ancora sopravvenuta la caseosi ed intanto lo stroma continua ad aumentare. Del resto, con carattere più o meno accentuato, è un fatto costante la proliferazione dello stroma contemporaneamente allo sviluppo del tubercolo, finchè non cominci l'involuzione caseosa del tubercolo stesso. Nel cane ultimamente ricordato, 36 giorni dopo l'inoculazione, lo stroma proliferava ancora; ora nei due cani in cui si notò aumento del connettivo dopo la laparotomia, l'ispezione era stata fatta rispettivamente dopo 20 e 15 giorni dall'inoculazione; ora non è naturale pensare che la proliferazione in cui si trovava lo stroma dei loro tubercoli all'atto della laparotomia possa aver continuato senza bisogno d'ammettere ch'essa sia stata stimolata dall'atto operativo? È ciò tanto più quando si pensi che in molti tubercoli di questi stessi cani e nei tubercoli in genere degli altri cani esperimentati non solo non ho notato uno sviluppo maggiore della proliferazione connettivale, ma ho visto che quasi sempre essa si arresta dopo la laparotomia; cioè il numero dei fibroblasti resta uguale, o diminuisce (al centro del tubercolo) e il connettivo aumenta. Quando il tubercolo è stato veramente influenzato dalla laparotomia e viene spenta, o attenuata fortemente l'azione specifica che stimolava lo sviluppo degli elementi epitelioidi, linfoidi e connettivali ed endoteliali del tubercolo, questi cessano, o diminuiscono fortemente la loro proliferazione e comincia *per tutti* la parabola discendente.

Si nota invece un addensamento del connettivo, le cui maglie, in seguito alla scomparsa degli elementi specifici che vi erano inclusi, si addossano man mano, e dove i tubercoli già prima dell'operazione avevano carattere fortemente fibroso, nel processo di guarigione si trova questo connettivo in discreta quantità, ma che si tratti soltanto del connettivo preesistente alle laparotomie, senza neoformazione post-operativa, lo dimostra il fatto che nei vari periodi dopo l'operazione in

cui lo si esamina, presenta sempre cellule fisse poco numerose e in prevalenza adulte.

Nei casi poi a tubercolo con stroma fibroso esile è evidentissimo il fatto, che per la laparotomia non solo non venga stimolata, ma sia anzi arrestata la neoformazione connettivale che si aveva nello sviluppo naturale del tubercolo (Vedi Figure 1, 2, 3).

Così quando i tubercoli sono in avanzata guarigione, si osserva soltanto un aumento di connettivo lasso reticolare e in sottili fasci, con rare cellule allungate e sottili, solo talora, nel caso di tubercoli precedentemente a tipo molto fibroso, si hanno anche fasci più grossi e piccole zone di connettivo denso.

Possiamo riassumere dicendo che la laparotomia in generale arresta il naturale sviluppo dello stroma fibroso del tubercolo; il connettivo cioè subisce dopo di essa un processo involutivo e si ha il semplice addensamento dello stroma fibroso preesistente.

Le *cellule linfoidi*, nei tubercoli in via di guarigione, vanno lentamente diminuendo di numero e scomparendo prima dal centro e poi dalla periferia; tale diminunuzione e scomparsa precede in generale quella delle cellule epitelioidi, talora però nei tubercoli guariti, dove non esistono più cellule epitelioidi, si trovano ancora piccoli focolai di cellule linfoidi. Nei tubercoli a tipo fibroso a sviluppo avanzato (Fig. 4) queste cellule presentano il nucleo spezzato in 4-8 ammassi di sostanza cromatica; questa frammentazione nucleare non aumenta nei tubercoli in guarigioni, mentre cresce quando il tubercolo passa allo stadio caseoso. Molte cellule linfoidi presentano così nei tubercoli fibrosi a sviluppo avanzato che in quelli operati, in via di guarigione, il sottile protoplasma trasformato in un alone liquido. Tanto prima che dopo la laparotomia anche in periodi di avanzata guarigione, si trovano numerosi corpuscoli bianchi dentro i vasi.

Nelle *cellule epitelioidi* già 12 giorni dopo la laparotomia si comincia a rendere ben evidente, come s'è visto, un pro-

cesso di degenerazione idropica di cui si è osservato talora un accenno anche in cani non operati (II, III, V, ecc.). Però negli animali non operati questo accenno di degenerazione idropica non riesce mai ad accentuarsi e ad estendersi. Invece nei tubercoli in guarigione il processo si svolge completamente, per quanto in modo lento. Già 19 giorni dopo la laparotomia si arriva ad uno stadio un po' più inoltrato: nelle cellule a protoplasma idropico il nucleo si fa esso pure vescicoloso pallido e poi scompare, lasciando così al posto della cellula un vacuolo limitato dalla persistente membrana cellulare e, se parecchie cellule vicine sono andate per tal modo disfatte, rimangono queste membrane a formare un delicato reticolo a maglie vuote, o con scarsi residui cellulari.

Più avanti il processo si avanza e si diffonde ulteriormente; così 33 giorni dopo la laparotomia si trovano in molti punti distrutte dopo delle cellule anche le membrane cellulari e si ha la formazione di piccole cavità a contorno sfrangiato (Fig. 6) che più tardi si fanno anche più larghe (cane XIX, 36 giorni dopo l'operazione). A questo punto il tubercolo a piccolo ingrandimento si presenta come nella Fig. 2.

Questo processo comincia sempre al centro del tubercolo e si svolge sopratutto al centro; fatto degno di rilievo perchè invece la proliferazione connettivale in ogni caso avviene o soltanto, o sopratutto alla periferia.

Continuando l'involuzione del tubercolo verso la guarigione si ha una progressiva scomparsa delle cellule epitelioidi, le quali lasciano dei moti che si vanno poi man mano restringendo per un addossamento del tessuto circostante e poichè, come s'è detto, anche le cellule linfoidi vanno scomparendo, in uno stadio molto avanzato di guarigione non rimangono che lo stroma connettivale ed i vasi con scarse cellule epitelioidi in evanescenza e scarse cellule linfoidi; quando poi ulteriormente anche questi pochi elementi epitelioidi e linfoidi sono scomparsi, si ha la guarigione istologica del tubercolo di cui non rimangono che lo stroma fibroso, più o meno addensato, a cellule adulte, ed i vasi (Fig. 3 e 7). Nello stesso

peritoneo possono coesistere tutti questi successivi stadi di guarigione.

Nel processo di guarigione, quale è stato descritto, il connettivo si va mettendo in evidenza man mano e dopo che è già avvenuto l'impiccolimento macroscopico dei tubercoli ed è avanzato il processo di degenerazione idropica delle cellule epitelioidi.

Noto che quando nei tubercoli in guarigione il processo di degenerazione cellulare è arrivato allo stadio delle cavità sfrangiate piuttosto numerose (Fig. 6) non si trovano più *bacilli di Koch*.

Tubercoli caseificati.

Il tubercolo fibroso, che fino ad un certo stadio della sua evoluzione (Fig. 4) è suscettibile di guarigione pel processo ora descritto, quando però oltrepassa questo stadio ed arriva in quello successivo, *pre-caseoso* (Fig. 8), e più avanti ancora a quello della caseosi, non è più suscettibile di tale processo di guarigione.

La laparotomia non ha il potere di far riassorbire il materiale caseoso del centro del tubercolo, come vorrebbe Wassilewsky; le masse caseose non furono mai trovate in esami successivi nè scomparse, nè diminuite.

Quando la laparotomia agisce sul processo tubercolare, essa arresta in generale la caseosi (cane XIII, ecc.); la massa necrotica centrale non aumenta e per il naturale ispessimento della trama periferica si va rivestendo di una vera capsula. Su questa capsula la laparotomia non esercita influenza; essa si trova uguale negli animali operati e nei non operati.

Talora però la laparotomia non agisce e la caseosi aumenta. Così in un cane si aveva tubercolosi fibrosa e solo in leggiero grado pre-caseosa alla 1ª laparotomia, e alla 2ª si trovò tubercolosi parte fibrosa, parte pre-caseosa; in due cani si trovò notevolmente progredita la caseosi già esistente alla 1ª laparotomia.

I tubercoli allo stadio pre-caseoso che, come s'è detto, non regrediscono verso la guarigione, sono in generale arrestati

dalla laparotomia e durano mesi e mesi in quello stato. Talvolta però malgrado la laparotomia progrediscono e si fanno caseosi.

Ciò che è poi degno di rilievo si è che la laparotomia agendo sulla tubercolosi fibrosa, anche quando non induce la guarigione e neppure l'arresto del processo, ma dà solo un rallentamento nello sviluppo di esso, è tuttavia spesso sufficiente ad impedire il passaggio dei tubercoli fibrosi a caseosi; così in un cane, in seguito ad un semplice rallentamento nell'accrescimento del processo, 65 giorni dopo l'operazione non si trova ancora nessun tubercolo caseificato.

In qualche caso in cui la laparotomia non agì sensibilmente sul decorso della peritonite tubercolare e la tubercolosi era alla 1ª laparotomia ancora esclusivamenle fibrosa, in appresso (alla morte) si trovò che una parte dei tubercoli eran passati a caseosi e un'altra parte erano rimasti fibrosi e tendevano a guarigione per degenerazione idropica.

In uno stesso animale, in cui all'atto della laparotomia coesistano i due stadi della tubercolosi, la *fibrosa* e la *caseosa* in seguito all'operazione che prima può seguire e generalmente segue il suo processo di guarigione per la degenerazione idropica descritta, la seconda si arresta o, in ogni caso, rallenta il suo decorso e si va gradatamente incapsulando.

Concludendo, nel cane la tubercolosi fibrosa è suscettibile di essere rallentata, arrestata e anche istologicamente guarita dalla laparotomia semplice.

La tubercolosi caseosa è suscettibile di essere arrestata e, pel successivo incapsulamento, resa innocua, non viene però mai riassorbita.

Considerazioni critiche.

Il concetto della guarigione per una trasformazione fibrosa del tubercolo dovuta ad attiva *proliferazione di connettivo* risulta adunque erroneo. Si spiega però assai bene come esso sia sorto ed abbia dominato per qualche tempo. Esso era già

stato emesso prima dell'osservazione istologica sull'uomo, o sugli animali. In successive laparotomie, o alla microscopia di persone precedentemente operate si eran trovati masse e noduli tubercolari impiccoliti e induriti, fatti di *peritonite adesiva* e *aderenze;* appoggiati quindi a quanto aveva esposto il Boullaud circa la guarigione spontanea della peritonite tubercolare, essi si fissarono senza esami microscopici, nel convincimento di un attivo sviluppo di connettivo che finisse per strozzare gli elementi specifici del tubercolo.

I primi reperti istologici si ebbero sull'uomo. Osler trovò noduli fibrosi con qualche bacillo e qualche cellula gigante. È difficile però dire in base a questo reperto per quali modificazioni istologiche si sia arrivati a questi noduli fibrosi. Anche nelle mie osservazioni, in stadi avanzati di guarigione, i tubercoli sono ridotti ad accumuli di connettivo e vasi, con rare cellule epitelioidi e rarissimi bacilli; ma avendo potuto seguire nei suoi stati precedenti questo processo di regressione, posso affermare che la proliferazione attiva del connettivo, o non è avvenuta affatto, come nella gran generalità, o, in ogni caso, è un fenomeno secondario.

Del resto il debole delle osservazioni ottenute sull'uomo, o per qualche laparotomia successiva o alla necroscopia è questo che si ha il reperto di un solo momento del decorso della guarigione, senza aver potuto seguire le precedenti modificazioni istologiche che hanno condotto a quel dato reperto.

Il Pichini parla pure di connettivo neoformato. Egli trovò inalterati i tubercoli profondi, completamente scomparsi i superficiali: « dico scomparsi, egli dice, perchè soltanto sapendo della loro preesistenza in qualche punto tra il connettivo neoformato si discernevano dei focolai di giovani elementi la cui aggregazione e disposizione poteva sospettarsi essere ancora i residui dei giovani tubercoli ». Ora questo caso è ben poco adatto a portare luce sull'argomento, perchè non ci presenta nessun stadio intermedio del decorso della guarigione, ma ci dà parte dei tubercoli immutati e parte già guariti.

Il Bumm parla di connettivo cicatriziale alla periferia del

tubercolo. Ed io pure ho trovato in qualche caso questo sviluppo di connettivo alla periferia del tubercolo; ma questo è un fatto poco comune e non esclude le mie osservazioni sulla degenerazione delle cellule epitelioidi che avviene al centro, indipendentemente da ogni proliferazione di connettivo, e come fatto principale, nell'involuzione del tubercolo.

Ricordo anche l'osservazione del Riva benchè non si tratti di laparotomia, ma di lavatura apneumatica, poichè, come dirò poi, ritengo uguale il meccanismo d'azione nei due procedimenti. Nel suo caso una forte *peritonite adesiva* produsse numerose *aderenze* e un notevole ispessimento della sierosa; era quindi naturale ch'egli trovasse qui uno sviluppo di connettivo che manca dove, come il più delle volte, si ha la guarigione senza questa formazione di aderenze, cioè di fasci fibrosi neoformati che vanno da un punto all'altro, intersecando la sierosa. Egli pure parla di trasformazione fibrosa del tubercolo, ma differisce dagli altri poichè afferma ch'essa non comincia alla periferia, ma al centro dove il « caduco elemento cellulare viene lentamente sostituito dal connettivale ». Non è vero che inizi al centro una trasformazione fibrosa, che anzi la presenza del connettivo nel tubercolo e in ogni caso la sua proliferazione nel tubercolo operato si inizia e si svolge quasi esclusivamente alla periferia, come aveva osservato anche il Bumm; noto però che il Riva ha visto il fenomeno della degenerazione delle cellule del centro e dice che solo lentamente il connettivo si avanza a sostituirle; ma non ha dato al fatto l'importanza ch'esso ha perchè guidato dal concetto dominante di una guarigione per attiva trasformazione fibrosa del tubercolo.

Come il Riva anche lo Schwartz, il Cecoherelli, il Poncet, l'Alexandroff, il Pic e il Wheeler hanno constatato ad una seconda laparotomia lo sviluppo di aderenze parziali, e molto estese che non esistevano alla prima. Ma questa forma adesiva (descritta dal Boullaud) come processo consecutivo alla laparotomia si ha solo in qualche caso; si capisce quindi anche a tutta prima come non possa avere un

gran valore per spiegare in genere la involuzione istologica della tubercolosi peritoneale dopo l'operazione. Infatti essa non fu trovata dalla maggior parte degli osservatori che hanno riaperto l'addome ad una seconda laparotomia (Bumm, Picqué, Richelot, Keetley, Schmitz, Knaggs, Bruce-Klarke, Roersch, Novaro), o alla necroscopia (Hirschberg, Halfeld, Hofmokl). Anzi, malgrado le più grosse granulazioni precedenti si ritrovò poi il peritoneo liscio e netto, o tutt'al più con alcune piccole granulazioni residuali.

Il Kischensky, con le sue ricerche sperimentali, trovò subito dopo la laparotomia infiltrazioni leucocitarie e aumento della fagocitosi, più avanti proliferazione attiva di fibroblasti con aumento del connettivo e finale trasformazione fibrosa del tubercolo. Io posso escludere nelle mie esperienze questo processo istologico di guarigione perchè non ho osservato i fatti da lui enunciati in nessuna delle mie tre categorie di animali da esperimento. Mi spiego poi i reperti del Kischensky per le condizioni di esperimento in cui egli si è messo.

Egli produsse tubercolosi molto gravi, tanto che nessuno dei suoi animali scampò alla morte per tubercolosi generalizzata; egli spiega poi il meccanismo della guarigione basandosi su tubercoli, o in via di caseosi, o già in caseosi iniziale. Egli infatti descrive uno stato di connettivo periferico, denso, adulto verso l'esterno e ricco di fibroblasti verso il centro; all'interno di questo strato fibroso si hanno cellule linfoidi ed epitelioidi e fra esse grosse cellule a nucleo vescicoloso contenenti leucociti, detriti e bacilli, e provviste di vacuoli. Egli interpreta questi preparati nel senso che dopo la morte dei bacilli, dovuta all'accresciuta infiltrazione leucocitaria e ad un aumento della fagocitosi, la regressione del tubercolo avvenga per la proliferazione connettivale dalla periferia, mentre le grosse cellule notate trasportano via il materiale che va man mano disfacendosi. Ma, ripeto, questi tubercoli non sono in via di guarigione; essi sono tubercoli, o in via di non caseificare, o giá caseificati e quindi non più suscettibili di regressione istologica, che, come s'è visto, è

possibile solo nella tubercolosi fibrosa. I tubercoli in caseosi si rendono innocui incapsulandosi; così in quelli descritti dal Kischensky i fibroblasti notati sono destinati ad aumentare lo spessore della capsula, le cellule epitelioidi non sono in preda a degenerazione idropica, ma tendono alla degenerazione per coagulazione (caseosa), le grosse cellule a nucleo vescicoloso sono cellule epitelioidi più rigonfie delle altre e più vicine a disfarsi e a fondersi nella massa caseosa centrale. I bacilli di Koch da lui constatati in questi tubercoli 80 giorni dopo l'operazione confermano che non esiste un avanzato processo di guarigione, poichè, in tal caso essi mancherebbero, o sarebbero rarissimi; ma non vi è bisogno di molte dimostrazioni per provare che non sono tubercoli in guarigioni, basta a ciò la presenza in tale periodo di una massa caseosa centrale.

Quei tubercoli poi, che egli descrive con strato fibroso periferico tanto sviluppato che al centro non resta più nulla di elementi specifici, secondo le mie osservazioni, sarebbero tubercoli non caseificati, a tipo fortemente fibroso, guariti, dei quali rimane solo lo stroma abbondante non aumentato, o solo in grado leggiero dopo l'operazione.

Quanto all'aumento dell'infiltrazione leucocitaria e della fagocitosi che egli ed altri autori (Nannotti e Bacciocchi, Stchegoleff) hanno constatato, e che io posso risolutamente escludere nelle mie osservazioni, io sono propenso a credere che la differenza possa dipendere da condizioni diverse d'esperimento; per esempio da traumi operativi maggiori e più ancora dal fatto che questi autori si sono basati, per lo più, sul confronto fra peritonei di animali operati e quelli di animali-controllo, il che potrebbe costituire una causa d'errore, data la così varia recettività e la varia maniera di reagire dei singoli animali di fronte alla infezione tubercolare del peritoneo; e fu appunto per timore di simile causa di errore che io ho basato le mie osservazioni soltanto su pezzi di peritoneo presi, in vari periodi, sempre dallo stesso animale.

Ad ogni modo io posso affermare d'aver avuto migliora-

menti e guarigioni anche senza aumento dell'infiltrazione leucocitaria e della fagocitosi.

Lo Stchegoleff, venuto di poi, accorda le sue osservazioni con quelle del Kischensky. A lui è stato fatto appunto di aver riprodotto poco esattamente il quadro clinico della peritonite tubercolare (1). E veramente egli ha prodotto infezioni troppo gravi; qualche suo animale-controllo morì 10 giorni soli dopo l'inoculazione con tubercolosi generalizzata, e di più egli operava quando vedeva gli animali dimagrire, e poichè il dimagrimento evidente avviene per lo più solo a processo molto avanzato, così egli trovò sempre tubercolosi allo stadio caseoso, mentre è lo stadio fibroso che si presta meglio a queste osservazioni. Egli ha avuto sempre forti peritoniti adesive e ciò spiega il maggior ispessimento fibroso del g. omento dei suoi casi. Aggiungo poi che anche lo Stchegoleff trovò in qualche animale non operato una tubercolosi in cui alla periferia dei tubercoli il connettivo proliferava fortemente; è un fatto che ho osservato io pure e che spiega come talvolta, guariti i tubercoli, si trovino al loro posto accumuli piuttosto rilevanti di connettivo la cui presenza non ha bisogno quindi di essere attribuita ad una proliferazione connettivale stimolata dalla laparotomia.

Nannotti e Bacciocchi parlano anch'essi di infiltrazione parvicellulare per i primi giorni, seguìta da fagocitosi, degenerazione degli elementi cellulari, neoformazione vasale e comparsa di fibroblasti. In queste osservazioni, fatte in buone condizioni d'esperimento, gli autori contrariamente a quanto io aveva asserito, mesi prima per le cavie, nella mia *Nota preventiva*, sostengono che il processo di guarigione è dovuto ad una reazione flogistica del peritoneo provocata dalla laparotomia, da cui dopo l'infiltrazione parvicellulare e la fagocitosi si inizia un'attiva proliferazione connettivale. Tuttavia per essi la trasformazione fibrosa del tubercolo, da me già negata, non sarebbe il processo esclusivo di regressione

(1) Vedi Nannotti e Baciocchi, lav. cit., pag. 12 e 28.

della tubercolosi peritoneale, come lo era per Kischensky e Stchegoleff. Ad un certo punto infatti osservano: « ..... un nodulo tubercolare può con l'andare del tempo trasformarsi in un nodulo di tessuto fibroso in cui non resta più alcun elemento che ricordi l'affezione preesistente, o riassorbirsi interamente con la completa *restitutio ad integrum* di quel tratto di peritoneo su cui erasi svolto il processo tubercolare ». Ora questo completo riassorbimento, quali essi lo descrivono, non può aversi che per degenerazione e scomparsa degli elementi specifici in tubercoli, in cui lo stroma molto delicato in origine, non proliferi affatto, ma rimanga tale e quindi pressochè impercettibile dopo la scomparsa delle cellule epitelioidi e linfoidi.

Rilevo di più che questi autori richiamano la loro attenzione sulla degenerazione cellulare, sulla quale gli autori precedenti non si erano punto fermati.

Il D'Urso si associa alle conclusioni di Nannotti e Baciocchi, del Bumm, ecc. Il suo caso sarebbe il più interessante fra quelli studiati istologicamente sull'uomo perchè venne praticata quattro volte la laparotomia; naturalmente però egli non ha mai potuto osservare il peritoneo a brevi periodi dopo la laparotomia ma soltanto due mesi circa dopo la prima, tre mesi dopo la seconda e più d'un mese e mezzo dopo la terza. Rilevo però che egli, pur trovando che i fatti dominanti della guarigione della tubercolosi sono la infiltrazione leucocitaria, la neoformazione vasale, e le proliferazioni di connettivo, nota: « in altri punti la giovane neoformazione connettivale infiammatoria è limitata alla periferia del tubercolo; nella zona epitelioide è scarsissima, o nulla la immigrazione leucocitaria e la comparsa di giovani elementi fusocellulari del connettivo ».

Il Mazzoni è l'autore le cui osservazioni portano maggior appoggio alle conclusioni della mia precedente *Nota preventiva*. Nei suoi due casi egli nota una essudazione flogistica; i tubercoli poi guariscono parte per sostituzione di connettivo, parte per degenerazione cistica. Ora questa degenerazione ci-

stica, o vacualizzazione del tubercolo, corrisponde al processo da me descritto della formazione di cavità irregolari per degenerazione idropica e scomparsa delle cellule epitelioidi. Per lui veramente queste cavità sono dovute all'infiltrazione sierosa che si accumula fra gli elementi del tubercolo, divaricandoli e formando vacuoli; successivamente poi fra questi vacuoli o cavità le cellule specifiche andrebbero atrofizzandosi, permettendo così la confluenza delle piccole cisti in grosse cisti. So che il Mazzoni ha fatto uno studio sopratutto clinico e pur avendo osservato acutamente al microscopio il materiale dei due suoi casi rioperati, non ha intrapreso speciali ricerche istologiche; d'altronde egli non ha potuto naturalmente seguire il processo di guarigione in varie fasi come lo si può con le ricerche sperimentali. Ciò spiega come egli possa avere interpretato le cavità sfrangiate dei tubercoli come vere cisti formantisi fra gli elementi specifici del tubercolo, i quali andrebbero successivamente atrofizzandosi, mentre queste pretese ciste non sono che vuoti irregolari dovuti al disfacimento e alla scomparsa delle cellule epitelioidi stesse per degenerazione idropica. A parte l'interpretazione, le sue osservazioni si accordano ad ogni modo per buona parte di tubercoli, con le mie.

Il Vassilewsky osserva un fatto che si accorda con le mie osservazioni, cioè l'aumento delle cellule epitelioidi e la diminuzione delle linfoidi in seguito all'operazione. Naturalmente si tratta per le cellule epitelioidi di un aumento relativo, apparente, di fronte alla scomparsa delle cellule linfoidi. Egli poi ammette che la laparotomia induca un riassorbimento della sostanza caseosa, fatto negato dal Kischensky, da Nannotti e Baciocchi e da me in esperimenti a scadenza assai più lunga di quelli del Vassilewsky.

CONCLUSIONI.

Riassumo ora le osservazioni sulle cavie, sui conigli e sui cani, esponendo le conclusioni a cui sono venuto:

A. Modo di presentarsi della peritonite tubercolare negli animali d'esperimento.

1. La tubercolosi peritoneale invade sopratutto e innanzi tutto il g. omento, poi man mano i legementi gastro-splenici, gastro-epatici, la sierosa che riveste la milza e il fegato, le ghiandole mesenteriche e mediastiniche e successivamente la sierosa intestinale, il peritoneo parietale; poi si diffonde ai polmoni, ai reni, ecc. generalizzandosi completamente.

2. La tubercolosi comincia con un primo stadio *miliariforme*, ad esso succede un 2° stadio in cui per la confluenza dei tubercoli si ha *infiltrazione diffusa* del g. omento, ancor disteso; si ha poi un 3° stadio, *nodulare* in cui si formano nel g. omento nodi e masse che si fondono poi in ultimo in una massa sola.

3. La tubercolosi, istologicamente, percorre un 1° periodo a tubercoli di tipo fibroso (Fig. 1) isolati o confluenti (*tubercolosi fibrosa*); un secondo periodo in cui fra i tubercoli fibrosi ne appare un certo numero in via di caseosi (*tubercolosi mista*); un terzo periodo in cui gran parte dei tubercoli sono già caseificati (*tubercolosi caseosa*). Nella cavia la tubercolosi fibrosa passa assai rapidamente a caseosi, nei conigli un po' più lentamente e meno diffusamente, nei cani in generale ancora più lentamente. Però in tutte tre queste categorie d'animali i tubercoli lasciati a sè tendono a caseificare. La tubercolosi peritoneale del cane è quella che si avvicina di più alla tubercolosi dell'uomo.

Di tre stadi: *miliariforme*, *diffusa*, *nodulare* corrispondono approssimativamente i tre periodi istologici: *fibrosa*, *mista*, *caseosa*.

Ai primi due stadi corrisponde un relativo benessere dell'animale: al terzo si accompagnano costante diminuzione di peso, ascite, emaciamento.

4. I tubercoli cominciano a *formarsi* con accumuli di cellule *linfoidi* attorno a gruppi di capillari. Al centro di questi accumuli si vanno poi formando le cellule *epitelioidi* che crescono man mano di numero sopratutto al centro. Intanto in questo accumulo di elementi si va sviluppando uno *stroma* fibroso con attiva neoformazione vasale specialmente alla periferia e si arriva così allo sviluppo completo del tubercolo.

5. La *generalizzazione* della tubercolosi del peritoneo ai varî organi è molto rapida nelle cavie; più lenta nel coniglio e nel cane. La laparotomia, quando il processo è ancora localizzato, oltre ad influenzare localmente la tubercolosi del peritoneo, agisce, come s'è constatato sopratutto nel cane, arrestando o almeno attenuando la sua diffusione agli altri organi, anche quando la sua influenza sul peritoneo è poco accentuata.

6. In tutte tre le categorie di animali ho trovato notevoli differenze nel *grado di recettività* individuale. Ho constatato un grado rilevante di *refrattarietà* anche in qualcuna delle cavie, che pur sono in generale così recettive; ed anche nelle cavie, oltrechè negli altri animali ho avuto esempi di *guarigione spontanea.*

B. Influenza della laparotomia sul processo tubercolare.

7. *L'atto operativo, fatto troppo precocemente*, quando cioè i tubercoli non sono ancora istologicamente al loro completo sviluppo, non agisce (cavie, conigli, cani).

8. *L'atto operativo fatto a processo troppo avanzato*, o non agisce più sul peritoneo, o, pur agendo su questo, non impedisce la morte dell'animale per generalizzazione del processo (cavie, conigli, cani). I conigli, in rapporto al processo tubercolare sono gli animali che resistono meno all'operazione.

9. Talvolta mentre la 1ª laparotomia, o non agisce, o agisce molto debolmente, le laparotomie successive agiscono con

molta efficacia e conducono alla guarigione. *Se il successo manca, o è incompleto dopo la 1ª laparotomia, conviene quindi ripeterla.*

10. Molto spesso in seguito all'operazione, o non si formano punto *aderenze* nel cavo peritoneale o vi si fanno in grado assai limitato.

11. La laparotomia semplice dà in generale un *miglioramento*, assai spesso dà anche la *scomparsa macroscopica* e in un certo numero di casi perfino la *guarigione istologica* del processo tubercolare del peritoneo. Gli innesti praticati da Nannotti e Baciocchi dimostrano poi che questi tessuti nei quali istologicamente non si rinviene più alcuna traccia di elementi specifici tubercolari, sono anche *biologicamente guariti*, hanno perduto cioè ogni potere infettante, anche se innestati nel peritoneo di cavie. E ciò appare naturale se si pensa che in questo tessuto peritoneale si riscontrano ben presto, o esclusive, o prevalenti forme involutive e che nel peritoneo in via di guarigione qualche tempo dopo la laparotomia non si rinvengono mai bacilli. Io pure ho trovato inattivo un g. omento tubercoloso di cavia, in via di miglioramento, iniettato nel peritoneo d'un'altra cavia.

12. *La scomparsa istologica* della tubercolosi si ha soltanto parecchi mesi dopo della scomparsa macroscopica e della guarigione clinica. Il processo intimo di guarigione si svolge sempre molto lentamente (6-8 mesi).

13. *La tubercolosi fibrosa* in seguito alla laparotomia semplice regredisce e scompare macroscopicamente ed istologicamente. *La tubercolosi caseosa* è assai meno influenzata dalla laparotomia; spesso continua a progredire per quanto in forma alquanto attenuata; molte volte è arrestata e resa inattiva; però non scompare perchè non si ha riassorbimento della sostanza caseosa (o permane incapsulata, o calcifica).

Ne viene dunque che il 1° stadio (tubercolosi *miliariforme*), il 2° stadio (*tubercolosi diffusa* a g. omento ancor disteso) e i primi periodi del 3° stadio (*tubercolosi nodulare*), si prestano ad una guarigione più facile, più pronta e più com-

pleta, con la laparotomia semplice, perchè si ha a fare con tubercolosi *fibrosa*. I periodi avanzati del 3° stadio, cioè col g. omento ormai raccolto in più nodi, o in una grossa massa unica (tubercolosi esclusivamente, o prevalentemente *caseosa*) si prestano meno alla guarigione pur essendo ancor possibile ottenerla. Conviene quindi *affrettare l'intervento operativo* nella peritonite tubercolare per impedire il passaggio della tubercolosi fibrosa a tubercolosi caseosa, oltrechè la generalizzazione del processo.

14. Quando coesistono i due stadi, cioè la tubercolosi *fibrosa* e la *caseosa* possono avviarsi a guarigione i tubercoli fibrosi e restare immutati e talora progredire i caseosi.

15. La laparotomia manifesta la sua prima azione attenuatrice sulla tubercolosi fibrosa con l'impedirne il passaggio a caseosa. Così in qualche raro animale in cui essa non indusse nè scomparsa, nè regressione della tubercolosi del peritoneo, si ebbe però un arresto nell'evoluzione naturale dei tubercoli che si conservano ancora tutti fibrosi anche dopo lungo tempo dall'inoculazione, quando cioè senza la laparotomia l'evoluzione naturale del tubercolo avrebbe condotto da tempo alla caseosi.

16. Quanto al *processo intimo di guarigione dei tubercoli fibrosi*, riassumendo, nei giorni che seguono immediatamente la laparotomia non si osserva *mai infiltrazione parvicellulare* (le cellule linfoidi restano nello stesso numero e con lo stesso aspetto); — *non proliferazione di fibroblasti*, tranne in casi rarissimi in cui la proliferazione notata prima dell'operazione continua senza assumere per l'atto operativo attività maggiore; — *non cariocinesi* — *turgore vasale limitato* alla periferia della massa infiltrata; *non fagocitosi* nelle cavie in generale, *identico grado di fagocitosi* nei cani. Si notano invece i due seguenti fatti: *liquido sieroso rossiccio nel cavo peritoneale* per un periodo da 1 a 7 giorni ed un *processo iniziale di degenerazione idropica* del protoplasma delle cellule epitelioidi al centro del tubercolo, che si inizia già dopo 6-7 giorni nelle cavie e dopo 12 giorni nei cani.

In periodi ulteriori, che vanno da pochi giorni a quasi un anno dopo l'atto operativo continua a mancare nella grande generalità la *proliferazione di fibroblasti* e lo sviluppo di connettivo. In molti casi è evidente anzi come lo sviluppo dello stroma fibroso che si osserva sempre nel tubercolo lasciato a sè, si arresti dopo la laparotomia, una volta iniziato il processo di guarigione. Si va invece man mano accentuando il processo di *degenerazione idropica* che distrugge lentamente le cellule epitelioidi che vengono successivamente riassorbite; le cellule linfoidi vanno scomparendo e dopo la scomparsa degli elementi specifici del tubercolo non restano come traccia di esso che l'ammasso del connettivo e dei vasi preesistenti.

Nei pochissimi casi in cui la proliferazione connettivale del tubercolo continua anche dopo la laparotomia, questa si avvera esclusivamente, o almeno prevalentemente alla periferia, mentre la degenerazione notata delle cellule epitelioidi ha luogo al centro come fatto indipendente della proliferazione del connettivo.

I bacilli di Koch aumentando nei tubercoli che volgono a caseosi, invece vanno man mano diminuendo nei tubercoli in via di miglioramento e ad un certo periodo della degenerazione delle cellule epitelioidi scompaiono. I bacilli nei tubercoli in guarigione accentuano il processo di involuzione a cui tendono anche nel tubercolo lasciato a sè. La fagocitosi si fa più marcata quanto più i bacilli di Koch sono numerosi; sarebbe quindi in rapporto ad un aggravamento del processo tubercolare, non alla sua guarigione.

La guarigione della tubercolosi fibrosa peritoneale per la laparotomia non è dunque dovuta alla reazione flogistica e all'attiva proliferazione del connettivo; avviene invece per un lento processo di disfacimento (degenerazione idropica) delle cellule epitelioidi, successivamente riassorbite, con contemporanea scomparsa delle cellule linfoidi e dei bacilli e persistenza del solo stroma fibroso preesistente coi suoi vasi.

17. Quanto ai *tubercoli caseosi* la capsula periferica non presenta negli animali operati alcuna differenza da quanto si osserva nei non operati. In questi tubercoli mentre le cellule del centro cadono in rapida necrosi da coagulazione (caseosi), quelle della periferia vanno lentamente disfatte per necrobiosi idropica, sono lentamente riassorbite e i vuoti da esse lasciati vanno chiudendosi per un addossamento e addensamento della trama connettivale periferica stessa, fino alla sua lenta trasformazione nella spessa capsula fibrosa dei vecchi tubercoli caseosi. Da questa capsula vanno man mano scomparendo le cellule linfoidi ed i vasi.

Nei tubercoli caseosi degli animali operati la capsula fibrosa non presenta mai uno sviluppo maggiore di quello che si osserva nei non operati. La massa caseosa centrale si fa man mano più spessa e può finire a completa calcificazione (conigli).

18. Non è il caso di pensare che la laparotomia agisca primitivamente anche per un aumento del *potere assorbente del peritoneo*; perchè se è vero che nei primi giorni dopo la laparotomia il potere assorbente del peritoneo è in aumento, è però anche vero che in quei primi giorni non vi è materiale di disfacimento da assorbire, perchè la degenerazione cellulare (idropica) comincia parecchi giorni dopo l'atto operativo. La sostanza caseosa, come si è noto, non viene riassorbita. Certamente in appresso l'attività assorbente del peritoneo ha una parte importante nel favorire il processo di guarigione, perchè tanto ammettendo nel peritoneo molti punti di assorbimento (Maffucci), quanto ammettendone uno solo, cioè il diaframma (Muscatello) restano sempre nel peritoneo tubercoloso, in cui il processo non sia eccessivamente avanzato, parti immuni dal processo morboso e quindi in attività fisiologica.

C. *Fattore pel quale la laparotomia provoca il descritto processo istologico di guarigione.*

Abbiamo visto come nel tubercolo in guarigione manchi la rapida necrosi da coagulazione (caseosi) che trasforma tutto

il centro del tubercolo in sostanza necrotica, o caseosa; si ha invece una lenta necrobiosi idropica che per qualche tempo resta limitata al protoplasma delle cellule epitelioidi e finisce poi per condurre a disfacimento questi soli elementi del tubercolo. Si ha cioè che nel tubercolo in guarigione le cellule epitelioidi muoiono per l'azione di un prodotto tossico molto debole, che avvelena lentamente, dando così modo al materiale disfatto di venire man mano riassorbito, e che non ha per di più il potere di richiamare dalla circolazione cellule migranti (linfoidi), che per contrario vanno anzi scomparendo dal tubercolo contemporaneamente al disfacimento delle cellule epitelioidi.

Manca cioè nel tubercolo in guarigione il potente veleno dato dalle proteine del bacillo di Koch (Koch, Maffucci, Prudden, Hodenphil) che agisce nei tubercoli non operati provocandovi il tumultuoso processo di caseosi.

Dunque nei tubercoli in guarigione vengono a mancare, o meglio, ad essere notevolmente diminuite le *proteine*. Questo si accorda appunto con le osservazioni fatte che quando la tubercolosi peggiora e tende alla caseosi i bacilli di Koch si trovano in forte aumento, in quantità enorme (cani), invece quando essa volge a guarigione i bacilli accentuano la loro involuzione, vanno diminuendo di numero e dopo qualche tempo scompaiono.

Abbiamo visto che alla periferia dei tubercoli caseosi le cellule epitelioidi non cadono in necrosi da coagulazione (caseosi), ma si disfanno lentamente con un processo di necrobiosi analogo a quello per cui muoiono le cellule epitelioidi dei tubercoli in guarigione; si è che tanto alla periferia dei tubercoli caseosi, come in tutta l'estensione dei tubercoli fibrosi in guarigione, il veleno proteinico è in dose molto più leggiera che non al centro dei tubercoli destinati alla caseosi.

Il fattore che la laparotomia mette in azione agisce quindi sui bacilli di Koch, o provocandone la morte, o attenuandoli, in ogni caso impedendo la loro proliferazione. I bacilli già esistenti all'atto della laparotomia, e che dopo

di questa lentamente si attenuano, o muoiono, *dànno, dopo l'operazione, la debole quantità di proteine, le quali, incapaci a produr caseosi, iniziano però il processo di degenerazione idropica delle cellule epitelioidi che è il fatto iniziale e dominante nella regressione istologica della tubercolosi.*

Ma qual è questo fattore messo in azione dalla laparotomia e che agisce direttamente sui bacilli di Koch?

Passo rapidamente in rivista tutte le opinioni emesse fin qui:

1. Anestetici. 2. Influenze psichiche. 3. Diminuzione della pressione per rimozione del liquido. 4. Azione riflessa dovuta al trauma operativo. 5. Strozzamento dei tubercoli da parte delle aderenze. 6. Rimozione di un buon mezzo di cultura evacuando il liquido ascitico. 7. Reazione irritativa dell'organismo contro il tubercolo. 8. Aumento del potere riassorbente. 9. Evacuazione delle ptomaine, contenute nel liquido ascitico. 10. Secchezza, dopo la rimozione del liquido e luce. 11. Azione irritativa dell'aria sulla sierosa. 12. Influenza del liquido di lavatura. 13. Rimozione di un mezzo di disseminazione con la evacuazione del liquido. 14. Azione del processo infiammatorio asettico post-operatorio sui tubercoli attenuati. 15. Antisettici. 16. Lotta fra bacilli di Koch e bacteri che si introducono nell'atto dell'operazione. 17. Il processo tubercolare si esaurisce nel peritoneo rapidamente da sè, resta solo come residuo il liquido ascitico, levato il quale la guarigione si fa completa. 18. Influenze termiche. 19. Microorganismi della putrefazione caduti all'atto della laparotomia e che sviluppano tossine dannose alla tubercolosi, 20. Azione dell'ossigeno sui bacilli già poco vitali.

Koenig, Conitzer, Jordan non fanno ipotesi e dichiarano il problema ancora insoluto.

Gli anestetici, gli antisettici, le influenze psichiche, le aderenze, il liquido di lavatura e tutte le influenze che si connetterebbero alla rimozione del liquido ascitico (pressione, ptomaine, secchezza consecutiva, ecc.) sono ormai fuori di questione poichè anche senza il loro intervento si ebbero sull'uomo e sugli animali esiti bellissimi.

La luce e le modificazioni termiche hanno *in vitro* un'evidente azione attenuatrice sul bacillo di Koch, ma nel caso speciale reagiscono in modo troppo rapido, debole e incompleto, soprattutto quando si ha a fare con grosse masse omentali.

La lotta fra i bacilli di Koch ed i bacteri introdotti è esclusa dalla mancanza di bacteri estranei nel peritoneo operato, mentre i bacilli di Koch vi si trovano in buon numero.

La recente ipotesi di un'influenza dei bacilli della putrefazione i cui prodotti danneggierebbero il bacillo della tubercolosi è basata dall'azione che tali prodotti esercitano *in vitro* sul bacillo di Koch. Ma perchè i bacilli della putrefazione potessero dare una quantità di tossialbumine sufficiente ad attenuare il processo tubercolare, converrebbe ch'essi prendessero uno sviluppo di cui manca invece ogni traccia; così non si sono notati mai fenomeni putrefattivi, di più non si sono mai visti batterioscopicamente, nel peritoneo operato, microorganismi della putrefazione e infine, servendosi del g. omento di animali con forte tubercolosi operati da pochissimi giorni, per ottenere culture di tubercolosi non si ebbe mai in tali culture sviluppo di bacilli della putrefazione.

Del potere assorbente del peritoneo ho già detto che esso potrà intervenire solo quando, a processo di guarigione inoltrato (degenerazione idropica) esiste materiale di disfacimento da riassorbire; e potrà agire in ogni caso quando qualche fattore abbia attenuata, o abolita la vitalità del bacillo tubercolare.

L'azione riflessa del trauma operativo e la reazione di tutto l'organismo contro il tubercolo sono concetti troppo indeterminati.

L'influenza nociva dell'ossigeno sui bacilli di Koch, siano pure attenuati, contraddice al fatto della notevole aerobicità di questi bacilli.

L'aria sul peritoneo non può avere una speciale azione diretta contro il bacillo di Koch; quindi non è certo per una azione diretta dell'aria esteriore sul bacillo che agisce la la-

parotomia. Il **Mosetig-Moorhof** ha ottenuto vantaggi con la sola insufflazione d'aria nel peritoneo; in tale caso però la corrente d'aria agisce per *un'azione indiretta* analoga a quella della laparotomia. E a proposito di questa azione indiretta dirò che le ipotesi degli autori che hanno parlato di processo infiammatorio asettico, di reazione del peritoneo, di azione locale del trauma operativo, per quanto incomplete, contengono i germi per la soluzione del problema.

Ad una laparotomia il peritoneo reagisce, come reagisce all'insufflazione d'aria (**Mosetig-Moorhof**) e alla lavatura apneumatica (**Riva**). Abbiamo visto come in questa reazione il fattore che provoca la guarigione non sia la infiltrazione leucocitaria e la fagocitosi (con consecutiva proliferazione fibrosa). Vediamo ora in base alla naturale interpretazione dei fatti esposta nelle nostre esperienze quale sia questo fattore.

Noto innanzi tutto che ove si faccia una laparotomia semplice, di breve durata, senza lavature, senza maneggi, come praticano molti chirurghi, l'azione curativa è egualmente efficace, benchè la reazione del peritoneo sia moderata. Può darsi anzi che certi fatti reattivi (chemiotassi più attiva, cariocinesi, ecc.) che io non ho notato mai e che altri osservatori descrivono, siano dovuti a maneggi maggiori e a tutto ciò che può aver reso più notevole il trauma operativo. Anche senza tali fatti reattivi però l'azione curativa è uguale.

Io ho poi notato che subito dopo la laparotomia si trova nel cavo peritoneale una certa quantità di liquido sieroso-rossiccio, piuttosto abbondante nei primi giorni, che va diminuendo e poi scompare al di là dei 6-7 giorni. Questo essudato, provocato dalla laparotomia, imbeve tutta la massa tubercolare e a differenza di quanto avviene per la luce, le influenze termiche, ecc., va ad agire anche al centro delle masse tubercolari più grosse. Questo liquido è siero sanguigno. È noto il potere battericida dello siero (maggiore anche di quello del sangue defibrinato). Ora mentre abbiamo dimostrata mancante ogni *reazione cellulare* del peritoneo contro il bacillo tubercolare (fagocitosi) in seguito alla laparotomia, è

ad un'*azione umorale* che dobbiamo rivolgere la nostra attenzione, cioè a questo *siero* e precisamente alla sua influenza, se non battericida in senso assoluto, certo attenuatrice sui bacilli, tanto più ch'essi di sovente si trovano già in istato involutivo e quindi sono più facilmente influenzati.

La inefficacia della laparotomia troppo precoce si concatenerebbe appunto con una resistenza maggiore dei bacilli ancor giovani e attivi che si sono osservati in quei primi periodi. Questa essudazione di siero può avvenire per cause irritative varie e così si spiegano i vantaggi ottenuti con altri mezzi come l'insufflazione dell'aria, la lavatura apneumatica, ecc., per quanto clinicamente il più efficace si sia finora dimostrata la laparotomia.

La guarigione della peritonite tubercolare per la laparotomia semplice sarebbe dunque dovuta ad una reazione del peritoneo, sotto forma di un'essudazione piuttosto abbondante, la quale imbeve il tessuto tubercolare ed uccide, od attenua i bacilli di Koch. In seguito a ciò si inizierebbe il processo intimo di regressione istologica del tubercolo, che abbiamo osservato nelle nostre esperienze e riassunto nelle precedenti conclusioni.

Spiegazione della Tavola.

Fig. 1ª. — Tubercolo fibroso a sviluppo completo, prima della laparotomia, visto a piccolo ingrandimento. Lo stroma fibroso è piuttosto delicato; al centro prevalgono le cellule epitelioidi, alla periferia le linfoidi — *a*, vasi; *b*, trama connettivale periferica a disposizione concentrica.

Fig. 2ª. — Tubercolo fibroso, dopo la laparotomia, in grado avanzato di guarigione, visto a piccolo ingrandimento. La differenza di volume fra il tubercolo della Fig. 1ª e quello della Fig. 2ª sta ad indicare un reale e corrispondente impiccolimento subito dal tubercolo nel processo di guarigione provocato dalla laparotomia. — *a*. cavità prodotta dal disfacimento delle cellule epitelioidi (degenerazione idropica; *b*. zone pallide dovute a cellule epitelioidi in via di degenerazione; *c*. cellule linfoidi; *d*. vasi.

Fig. 3ª. — Tubercolo fibroso, dopo la laparotomia, visto a piccolo ingrandimento. — *a*. cavità dovuta a scomparsa delle cellule epitelioidi, non ancor chiusa dal connettivo circostante; *b*. connettivo lasso; *c*, vasi. Qua e là si notano rare cellule connettivali e rarissime cellule linfoidi.

Fig. 4. — Centro di un tubercolo fibroso a completo sviluppo, prima della laparotomia, visto a forte ingrandimento. (Obb. ad immersione). — *a*. cellule epitelioidi piuttosto grosse, a protoplasma largo, poliedrico, in preda a semplice rigonfiamento, senza traccia di degeneraziene idropica; *b*. cellule linfoidi col nucleo talora multilobato; *c*. fibroblasti; *d*. cellule linfoidi fagocitate nel protoplasma delle epitelioidi.

Fig. 5ª. — Centro di un tubercolo fibroso, dopo la laparotomia, in via di guarigione, nei primi stadî della degenerazione idropica, visto a forte ingrandimento. (Obb. ad immersione). — *a*. piccole e grosse sfere liquide nel pròtoplasma delle cellule epitelioidi; *b*. alone liquido attorno al nucleo delle cellule epitelioidi; *c*. tutto il protoplasma delle cellule epitelioidi e trasformato in una massa liquida; *d*. cellule connettive adulte e cellule linfoide.

Fig. 6ª. — Centro di un tubercolo fibroso, dopo la laparotomia, in via di guarigione, in istadio avanzato di degenerazione idropica, visto

a forte ingrandimento (Obb. ad immersione). Corrisponde al centro del tubercolo visto a piccolo ingrandimento nella Fig. 2ª. — *a*. una grossa sfera liquida occupa quasi tutto il protoplasma di una cellula epitelioide; *b*. il protoplasma è trasformato in una massa liquida dentro cui nuota il nucleo pallido e vescicoloso; *c*. oltre al protoplasma delle cellule epitelioidi è scomparso anche il nucleo e non rimane che un vacuolo limitato dalla persistente membrana cellulare; *d*. cavità irregolari prodotte dal disfacimento e successivo riassorbimento di più cellule epitelioidi vicine; *e*. stroma fibroso; *f*. vaso.

Fig. 7ª. — Tubercolo fibroso, dopo la laparotomia, sparito, visto a forte ingrandimento. (Obb. ad immersione). Corrisponde ad una parte del tubercolo visto a piccolo ingrandimento nella Fig. 3ª. — *a*. connettivo adulto areolare ed a piccoli fasci; *b*. cellule connettivali; *c*. vasi.

Fig. 8ª. — Centro di un tubercolo fibroso, prima della laparatomia, in via di caseificare (stadio pre-caseoso). Visto a forte ingrandimento. (Obb. ad immersione). — *a*. cellule epitelioidi in cui persiste il protoplasma ed è già scomparso il nucleo; *b*. le cellule epitelioidi per la scomparsa del nucleo e delle membrane cellulari tendono a fondersi in una massa protoplasmatica amorfa; *a*. accumuli di cellule linfoidi coi nuclei in frammentazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Aldibert A., Thèse de Paris, 1892.
2. Alexandroff, *Wratsch.*, t. XII, 1891, n. 6.
3. Berger, Séance du 11 octobre 1893 de la Société de Chirurgie de Paris. *Semaine médicale*, 1893, p. 468.
4. Boullaud, Thèse de Paris, 1865, p. 56.
5. Breisky, Riferito dal Grechen, l. c.
6. Bruce-Klarke, Riferito dal Legnen. *Sem. médicale*, 1893, p. 468.
7. Bumm, *Sitzungsb. der Würzburger physikal. med. Gesell.* vom 17 Dec. 1892.
8. Cabot, *Boston med. a. surgical journal*, 1888. Bd. CXIX, p. 121.
9. Campana, *Raccoglitore medico*, 1888, n. 4-5.
10. Catinari F., *Riforma medica*, n. 49-52, 1894.
11. Ceccherelli A., *Riforma medica*, 11 agosto 1892.
12. Conitzer L., *Deutsche medicinische Wochenschr.*, 1893, n. 29.
13. D'Urso G., Seduta 27 ottobre 1895. Congresso Soc. ital. di Chirurgia. *Il Policlinico*, 1 maggio 1896.
14. Gatti G., Nota preventiva. *Riforma medica*, n. 53-54, marzo 1894.

15. Grechen, *Gynäkol. Abhandl.*, 1890, p. 91.
16. Jordan M., *Beiträge zur klin. Chirurgie*, Bd. XIII, 3, 1895, citato nel *Centr. f. allgem. Path. u. path. Anat.*, 13 giugno 1895.
17. Halfeld, *Deuts. Med. Wochenschr.*, 1880. *Centr. f. Gyn.*, 1887.
18. Henoch, *Berliner klin. Wochenschrift*, 1891, n. 28.
19. Hirschberg, *Verhandlüngen der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie*, I Kongress, 1886, p. 228.
20. Hofmokl, *Wiener Med. Wissenschaft*, 1887, p. 498.
21. Keetley, *The Lancet*, London, 1890, II.
22. Kischensky, *Centr. f. Allg. Path. u. path. Anat.*, n. 21, nov. 1893.
23. Knagg, Riferito dal Leguen, *Semaine méd.*, 1894, p. 67.
24. Koenig, *Centr. f. Chirurgie*, 1884, n. 6.
25. Id., *Centr. f. Chirurgie*, 1890, n. 35.
26. Lauenstein, *Centr. f. Chirurgie*, 1890, n. 42.
27. Lawson Tait, *Edimb. med. Journal*, Nov. 1889.
28. Lindfors, *Deut. med. Wochenschr.*, agosto 1893. Riferito dal Jalaguier, « Traité de Chirurgie », t. VI.
29. Lindner H., *Thiersch-Festschrift*, Leipzig, 1892.
30. Löhlein, *Deut. med. Wochensch.*, 1889, n. 32.
31. Id., *Deut. med. Wochensch.*, agosto, 1893.
32. Maffucci A., « Esperimenti sull'assorbimento del peritoneo » (*Gior. internaz. delle Scienze med.*, 1882, p. 657).
33. Mazzoni, Congresso Società ital. di Chirurgia, 3ª Seduta. Suppl. al *Policlinico*, 2 nov. 1895.
34. Morris Robert T., *Medical Record*, 6 ottobre 1894.
35. Mosetig-Moorhof, *Wiener med. Presse*, nn. 27 und 30, 1893.
36. Muscatello G., *Arch. per le Scienze med.*, vol. 19, 1895.
37. Nannotti A. e Bacciocchi O., *Riforma medica*, 21 giugno 1893. — *Il Policlinico*, Roma, 15 febbraio 1894. — *Annali delle Università Toscan.* Scienze cosmologiche, vol. XX, Pisa, 1895.
38. Nolen. W., *Berl. Klin. Wochensch.*, 1893, n. 24.
39. Osler, *The John Hopkins Hospital Reports*, 1890, Bd. II, p. 67-113, Baltimore.
40. Philipps, « Die Resultate der operativen Behandlung der Bauchfelltuberculose ». Göttingen, 1890.
41. Pic, « Essai sur la valeur de l'intervention chirurgicale dans les péritonites tuberculeuses généralisées et localisées ». Thèse de Lyon, 1890.
42. Picqué, *Semaine medicale*, 1893, pag. 468.
43. Poncet. Riferito dal Pic e da Leguen, l. c.
44. Prochownik, *Deutsche med. Wochensch.*, 1889, n. 24.
45. Richelot, *Soc. de Chir. de Paris*, 13 avril 1892.
46. Riva, *Archivio italiano di clinica medica*, 1891.
47. Roersch, *Revue de Chirurgie*, juillet 1893.
48. Routier, *Semaine médicale*, 1893, pag. 485.
49. Schmitz, *St. Petersburg med. Wochenschr.*, 1891, p. 4 e *Centr. f. Gyn.*, 1891, n. 21, p. 427.
50. Schwartz Ed., *Semaine médicale*, n. 4, 1892.

51. Spaeth, *Deutsche med. Wochenschrift*, 16 mai 1893.
52. Spencer Wells, « Dei tumori ovarici ed uterini ». Trad. ital. Colombo, 1883, Milano.
53. Stchégoleff, *Arch. de méd. expérim.*, sept. 1894.
54. Truc, Thèse d'aggreg. Paris 1886, e *Semaine méd.*, 1886, p. 255.
55. Warker, *Americ. journ. of obstetrics*, 1887, p. 932.
56. Warnek L. N., *Centralbl. f. Gynäk.*, N. 50, dec. 1893.
57. Wassilevsky K., *Archives des sciences biol. publiées par l'Inst. Imp. de St. Pétersbourg*, tome IV, n. 3, 1895.
58. Weinstein, *Wiener med. Blätter*, 1887, n. 17 und 18, p. 528.
59. Wheeler, *Boston med. and surg. journal*, 1890, II.
60. White W., *Annales of Surgery*, August and Sept. 1891.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXI. N. 11.

Laboratorio di Patologia generale dell'Università di Pavia,
diretto dal Prof. C. Golgi.

SULLA

RIGENERAZIONE DELL'EPITELIO NEL RENE

SOTTOPOSTO AD ANEMIA TEMPORANEA

NOTA

DEL

Dott. **Mauro JATTA**

(Tav. VIII)

La capacità dell'epitelio renale a rigenerare è stata per lungo tempo oggetto di discussioni e controversie.

Il Prof. Golgi (1) per il primo, nel 1882, applicando alle sue ricerche le nuove conoscenze sulla cariocinesi e i metodi adatti per metterla in evidenza, dimostrò che nell'ipertrofia compensatoria che si manifesta in un rene in seguito ad estirpazione dell'altro, l'epitelio renale si moltiplica per cariocinesi. E due anni dopo, nel 1884, lo stesso Prof. Golgi (2) potè in un caso di nefrite riscontrare numerose forme di mitosi negli epitelî renali, dando ad esse il significato di fenomeni di riparazione.

(1) C. Golgi, « Sulla ipertrofia compensatoria dei reni » (*Arch. per le Scienze med.*, vol. VI, n. 20, 1882).

(2) C. Golgi, « Neoformazione dell'epitelio dei canalicoli oriniferi nella malattia di Bright » (*Arch. per le Scienze Med.*, vol. VIII, n. 5, 1884).

In tempi più recenti molti autori si sono occupati di tale argomento: e la rigenerazione dell'epitelio renale è stata constatata e studiata in diverse condizioni. Accennerò solamente come essa è stata dimostrata in seguito a ferite prodotte in diversi modi o ad escissione di piccoli pezzetti dell'organo dal Di Mattei (1), dal Podwyssozki (jun.) (2), dal Martinotti (3), dal Barth (4), dal Penzo (5), dal Peipers (6), e da altri; nei processi infiammatorî del rene umano dal Golgi e più tardi dal Nauwerk (7); nel tubercolo renale sperimentale dal Baumgarten (8); negl'infarti, nelle gomme, nelle formazioni cancerigne e tubercolari dal Petrone (9); nell'avvelenamento con arsenico e fosforo dallo Ziegler e Obolonsky (10); nell'avvelenamento con piombo dal Cöen e d'Ajutolo (11); negl'infarti emorragici sperimentalmente

(1) Di Mattei, « Sulla rigenerazione parziale del rene » (*Giorn. dell'Accad. di Med. di Torino*, 1885).

(2) W. Podwyssozki (jun.), « Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe. Theil II. Die Regeneration des Nierenepithels » (*Beiträge von Ziegler*, Bd. I, 1886).

(3) Martinotti G., « Ueber Hyperplasie und Regeneration der drüsigen Elemente in Beziehung auf ihre funktionfähigkeit » (*Centralbl. f. allg. Pathologie*, Bd. I, 1890, n. 20, p. 633).

(4) Barth A., « Ueber die histologischen Vorgänge bei der Heilung von Nierenwunden und über die frage des Wiederersatzes von Nierengewebe » (*Langenbeck's Arch.*, Bd. 45, 1893).

(5) Penzo L., « Sulla cicatrizzazione delle ferite del rene » (*Riforma medica*, 1894, vol. I, n. 29).

(6) Ribbert, « Beiträge zur compensatorischen Hypertrophie und zur Regeneration mit einem Abschnitt über Regeneration der Niere von Dr. Peipers » (*Arch. f. Entwicklungsmechanik d. Organismen*, Bd. I).

(7) Nauwerk, *Beiträge v. Ziegler*, Bd. I.

(8) Baumgarten, « Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Tuberculose. Die Histogenese des Nierentuberkels » (*Zeitsch. f. klin. Med.*, 1885, Bd. X, Heft 1-2, pag. 26).

(9) Petrone, « La rigenerazione del fegato e del rene » (*Morgagni*, 1881, fasc. 11-12).

(10) Ziegler u. Obolonsky, « Esper. Untersuchungen über die Wirkung des Arseniks und des Phosphors auf die Leber und die Nieren » (*Beiträge von Ziegler*, Bd. II, 1888).

(11) E. Cöen e G. D'Ajutolo, « Sulle alterazioni istologiche dei reni, dei muscoli, dello stomaco, degli intestini e del fegato nell'avvelenamento cronico da piombo » (*Beiträge von Ziegler*, Bd. III, 1889).

prodotti dal Foà e Rattone (1); e recentemente nell'ipertrofia compensatoria ed in reni normali sottoposti ad aumentata funzione, mediante trasfusione di sangue ricco in elementi orinosi, dal Sacerdotti (2).

Nessuno, per quanto io sappia, si è occupato di vedere, se, sottratto completamente il rene alla circolazione e dopo qualche tempo ripristinato in esso il circolo, l'epitelio fosse ancora capace di rigenerare.

È noto che il Litten (3) fin dal 1879 dimostrò e in seguito altri ricercatori confermarono, che basta sopprimere per 2 ore la circolazione nel rene, mediante legatura dell'arteria, perchè 24 ore dopo la ristabilita circolazione l'epitelio renale si trovi mortificato. Il Litten (4) nei reni, sottoposti a una legatura temporanea dell'arteria renale, non esclude, che dopo qualche tempo si manifestino processi di rigenerazione; ma egli è indotto ad ammetterli dall'unico fatto, che, dopo molti giorni, in mezzo al tessuto renale necrotico, riscontrava canalicoli integri con cellule grosse, rotonde, a contorni netti, con nucleo vescicolare.

Ed a questo proposito mi piace ricordare, che il mio maestro Prof. L. Armanni, occupandosi contemporaneamente al Litten dello stesso argomento, fu colpito di riscontrare nei suoi preparati alcuni canalicoli riempiti da masse necrotiche e provvisti nello stesso tempo di epitelî fortemente tingibili col carminio. Egli mi ha mostrato alcuni disegni di questi suoi preparati, manifestando l'idea, che in tal caso non si fosse appunto trattato di processi rigenerativi. Ma a lui, come al Litten, mancavano in quei tempi le conoscenze sulla divisione nucleare, in base delle quali si può solamente stabilire con dati sicuri l'esistenza di una proliferazione cellulare.

(1) Foà e Rattone, « Contribuzione allo studio della patologia del rene » (*Giorn. dell'Accad. di Med. di Torino*, 1885).

(2) Sacerdotti, « Sulla ipertrofia compensatoria dei reni » (*Arch. per le Scienze med.*, vol. XX, 1896).

(3) Litten M., « Untersuchungen über den hemorragischen Infarct » (*Zeitschrift für klin. Medicin*, Bd. I, 1879).

(4) Litten, l. c., pag. 41–48.

Una speciale menzione merita qui un lavoro eseguito nel 1888 dal Boccardi e Malerba (1). Scopo delle ricerche di questi autori fu di studiare la funzionalità del rene in una condizione patologica determinata dalla sospensione temporanea della circolazione arteriosa di quest'organo. Essi, dopo aver tenuto legata l'arteria renale per due ore, ristabilivano il circolo ed estirpavano il rene dopo 8-15-18 giorni. In questi reni essi notarono zone di parenchima ben conservato con numerose figure cariocinetiche negli epitelî. È noto che, oltre all'arteria renale, penetrano nel rene piccole arteriole attraverso la capsula cellulo-adiposa e dall'uretere. Le zone, restate normali dope 2 ore di legatura dell'arteria renale, in cui l'epitelio mostrava forme di mitosi, possono essere ritenute appunto come le parti del parenchima renale irrorate dalle accennate ramificazioni arteriose. Gli esperimenti quindi del Boccardi e Malerba, fatti per altro scopo, non bastano a dimostrare la resistenza verso l'anemia del potere rigenerativo negli epitelî del rene. A dimostrar ciò è necessario sottrarre il rene completamente alla circolazione del sangue. Ed è questo appunto che ho cercato di ottenere coi miei esperimenti.

Scopo di queste mie ricerche è stato: 1° di vedere se, sottoposto il rene ad anemia completa temporanea, restassero, dopo la ristabilita circolazione, epitelî capaci di rigenerare; 2° nel caso che ciò accadesse, dopo quante ore di anemia si potessero ancora riscontrare epitelî con processi rigenerativi; 3° dopo quanto tempo dalla ristabilita circolazione si manifestassero tali processi di rigenerazione dell'epitelio.

Ho usato come animale da esperimento conigli adulti e robusti. Ho aggredito il rene dal dorso, cercando, dopo essermi assicurato della sua esatta posizione mediante la palpazione,

(1) Boccardi e Malerba, « Ricerche sperimentali sulla fisio-patologia del rene » (*Medicina contemporanea*, n. 6-7, 1888).

di capitare col taglio proprio sull'organo. Così una piccola breccia era sufficiente per metter fuori il rene, senza ricorrere alla cloroformizzazione, onde evitare la fuoruscita di anse intestinali dall'addome. Per sottrarre completamente l'organo alla circolazione sanguigna, ho legato in massa con un filo di seta sopra una sonda, accuratamente sterilizzata, l'arteria, la vena e l'uretere; ed ho sbucciato il rene dalla sua capsula cellulo-adiposa. Ho evitato in tal modo, giusta le osservazioni del Litten, che sangue potesse penetrare in esso, sia mediante le piccole arteriole che accompagnano l'uretere, sia mediante le piccole ramificazioni delle arterie soprarenali, che penetrano nella sostanza corticale attraverso la capsula cellulo-adiposa. Seguendo sempre una scrupolosa asepsi e antisepsi, ho rimesso nell'addome il rene legato e sbucciato ed ho cucito la ferita. Dopo un certo tempo, 1, 1 $^{1}/_{2}$, 2, 2 $^{1}/_{2}$, 3 ore, ho riaperto la ferita, ho tagliato sulla sonda il filo di seta che legava i vasi, e, dopo essermi accertato che la circolazione si era regolarmente ristabilita attraverso l'arteria renale, ho rimesso l'organo in addome e son tornato a cucire la ferita, che proteggevo dall'esterno con celloidina sciolta in alcool ed etere.

Nella maggior parte dei casi ho estirpato il rene dopo 3-4 giorni, in alcuni casi dopo 10-15 giorni.

Piccoli pezzetti sono stati fissati a preferenza in liquido di Flemming. Ho usato anche il liquido di Kleinenberg, il sublimato al 7 $^{0}/_{0}$, l'alcool assoluto. Per mettere in evidenza le figure cariocinetiche mi son servito quasi esclusivamente del metodo del Prof. Bizzozero (1) col violetto di genziana.

Ecco in breve i risultati delle mie ricerche.

Non riferirò qui tutta la serie degli esperimenti da me fatti. Dirò solamente che ho costantemente trovato nel rene sottoposto ad anemia temporanea, mediante il processo da me de-

(1) *Zeitsch. f. wissenschaftliche Mikroscopie*, Bd. III, 1886.

scritto, dopo 3-4 giorni dalla ristabilita circolazione figure cariocinetiche nell'epitelio dei canalicoli renali. In questi reni non ho mai riscontrato zone necrotiche e zone di canalicoli ben conservati, come, secondo il Litten ed altri, avviene nella sola legatura dell'arteria renale. La necrosi era diffusa a tutto il parenchima renale e a tutto il parenchima renale erano diffusi i processi di rigenerazione epiteliale.

Solamente bisogna qui notare che, come ho potuto dimostrare in altre mie ricerche (1) sugli effetti dell'anemia daratura sugli epiteli del rene, in generale anche in questi miei esperimenti i processi di necrosi si son mostrati più gravi e più diffusi nella sostanza corticale: ove dopo 2 ore, 2 ore e ½ di anemia, sottoponendo il rene all'esame microscopico 3 giorni dopo la ristabilita circolazione, le sezioni di canalicoli ben conservati erano scarse. I canalicoli della sostanza corticale in generale si mostrano riempiti da una massa amorfa, omogenea, incolore, con pochi elementi epiteliali ben conservati e alcuni di questi con forme di mitosi in diverse fasi (vedi Fig. 1 *d*). Non tenendo conto di quelle cellule con nucleo fortemente colorato e con aumento di sostanza cromatica, che rappresentano certamente cellule nelle prime fasi di divisione nucleare, nella sostanza corticale di reni anche dopo 2 ore e ½ di completa anemia, si trovano numerose cellule epiteliali in fasi mitotiche diffuse dappertutto, in alcuni punti in maggiore, in altri in minore quantità. In una sezione di canalicolo ben conservato possono trovarsi parecchie cellule epiteliali in fasi cariocinetiche (Fig. 1 *c*). Osservando con attenzione questi preparati si possono riscontrare tutte le forme di mitosi, dal gomitolo al diastro. Nè mancano cellule in cui alla divisione del nucleo è seguita anche quella del protoplasma.

A dimostrare ancora una volta che anche nei canalicoli della sostanza corticale maggiormente colpiti dalla necrosi esistono cellule epiteliali proliferanti, noterò, che non è raro trovare

(1) Jatta M., « Contributo alla necrosi da anemia nell'epitelio renale » (*La riforma medica*, n. 240 e 241, 1895).

sezioni di canalicoli riempiti completamente da massa necrotica, amorfa, in cui si riscontra addossata alla membrana propria una sola cellula epiteliale e questa in fase mitotica (Fig. 1 *e*).

Anche nella sostanza midollare, dopo 2 ore, 2 ore e $^1/_2$ di anemia, la necrosi dell'epitelio è diffusa e molto grave; ma in mezzo ai numerosi canalicoli necrotici, sono più frequenti le sezioni di canalicoli con epitelio ben conservato. Ma anche qui, come nella sostanza corticale, non esistono zone di parenchima necrotico e zone di parenchima ben conservato. Nella sostanza midollare in generale la proliferazione cellulare si mostra più lussureggiante ed è frequente di poter contare in un sol campo del microscopio (Ob. F Zeiss oc. 3) per lo meno 4-5 cellule epiteliali in diverse fasi mitotiche (Fig. 2). Nella sostanza midollare, come nella corticale, epitelii in fasi mitotiche sono diffusi dappertutto: ed anche qui si trovano canalicoli completamente riempiti di sostanza amorfa, in cui sono restati pochi elementi epiteliali ed alcuni in fasi mitotiche (Fig. 2).

Dimostrato in tal modo che, sottoposto il rene per qualche tempo a una completa anemia, restano in esso epitelii capaci di moltiplicarsi per cariocinesi, ho voluto vedere con un'altra serie di esperimenti per quante ore di anemia potesse una parte degli epitelii conservare tale capacità a rigenerare. Mi è stato possibile di trovare epitelii con forme di mitosi fin dopo 2 ore e $^1/_2$, 2 ore e $^3/_4$ di anemia. Dopo 3 ore, per quanto avessi ripetuto l'esperimento in parecchi conigli e avessi attentamente osservato moltissime sezioni del rene, non ho potuto mai riscontrare epitelii in fasi cariocinetiche. Essi si mostrano invece completamente necrotici ed il nucleo o del tutto scomparso o affetto da gravi processi di cariocinesi. Col parenchima renale necrotico ed incoloro, fa in questi reni un bel contrasto una capsula di giovane tessuto connettivo, intensamente colorato e provvisto di numerose cellule in fasi mitotiche. Questo connettivo manda delle gittate tra i canalicoli necrotici e ripieni di numerose gocciole di grasso (Fig. 3).

Finalmente con una terza serie di esperimenti ho voluto

vedere quanti giorni dopo la ristabilita circolazione erano necessari, perchè negli epitelii renali si svegliasse l'attività proliferativa.

Dopo 1 giorno non ho mai trovato il più piccolo accenno di mitosi negli epitelii. Forme di mitosi in una quantità apprezzabile ho riscontrato dopo 2 giorni dalla ristabilita circolazione tanto nella sostanza midollare, quanto nella corticale. Dopo 3 giorni le mitosi, come ho notato più sopra, sono molto diffuse e si mostrano costantemente.

Insisto qui nel notare, che i processi di rigenerazione si manifestano contemporaneamente negli epitelii delle due sostanze renali, nelle diverse specie di canalicoli: e contemporaneamente cessano di manifestarsi dopo 3 ore di anemia nell'una e nell'altra sostanza del parenchima renale.

Esposti così brevemente i risultati delle mie ricerche, accennerò ad alcune considerazioni a cui essi possono dar luogo.

1. Il Peipers (1) in un lavoro sulla rigenerazione dell'epitelio renale, fatto sotto la direzione del Ribbert, ha dimostrato per il rene ciò che è stato detto per le altre glandole: cioè che nella rigenerazione le cellule del parenchima glandolare prendono una parte minore che quelle dei dotti. Egli assicura che nei reni, in cui produceva delle ferite, le quali interessavano la sostanza corticale e la midollare, la rigenerazione era più attiva e più intensa nella sostanza midollare, che nella corticale. Nè mancano altri autori che si mostrano propensi ad ascrivere agli epitelii dei canalicoli contorti e delle branche ascendenti delle anse, ritenuti come i più evoluti e, dopo le esperienze dell'Heidenhain, come epitelii specifici per la funzione del rene, minore capacità rigenerativa.

Il Podwyssozki (2), il quale ha studiato i processi rige-

(1) Peipers, l. c.
(2) Podwyssozki, l. c.

nerativi del rene in seguito a ferite prodotte con diversi modi ed escissione di piccoli pezzetti dell'organo, afferma invece che « *il maggior numero dei nuclei proliferanti appartiene agli epitelii dei canalicoli contorti, molto più di rado si trovano mitosi negli epitelii delle anse e dei canalicoli collettori* ».

Dai risultati invece delle mie ricerche è dimostrato, che gli epitelii dei canalicoli contorti, quelli delle anse e quelli dei canalicoli retti hanno la stessa capacità a rigenerare. È vero che anche nei miei reni la proliferazione epiteliale si è mostrata più lussureggiante nella sostanza midollare; ma, come ho avuto occasione di far notare, ciò dipende solamente dal fatto, che per effetto dell'anemia nella sostanza corticale una quantità maggiore di cellule epiteliali soccombe, sia per una minore resistenza degli epitelii dei canalicoli contorti verso l'anemia, sia per la soppressione delle diramazioni delle arterie soprarenali, che contribuiscono alla buona nutrizione di alcune zone della corteccia.

Nè ho potuto mai, nei miei esperimenti, rilevare delle differenze tra gli epitelii delle diverse specie di canalicoli renali riguardo al tempo necessario perchè, dopo la ristabilita circolazione, si manifestino in essi processi di rigenerazione.

I risultati delle mie ricerche concordano con l'osservazione del Prof. Golgi, il quale nel caso di morbo di Brigth da lui studiato, pur descrivendo un maggior numero di mitosi verso la periferia della corteccia, notò come epitelii in fasi cariocinetiche erano numerosi in tutte le sezioni dell'organo.

2. In questo caso di nefrite il Golgi descrive una lussureggiante proliferazione epiteliale. Il Podwyssozki invece afferma che « *giammai egli riscontrò una proliferazione così lussureggiante come l'ha vista e disegnata Golgi in un caso di nefrite parenchimatosa acuta* ». Nei miei reni invece ho costantemente riscontrato una proliferazione rigogliosissima degli epitelii; e, come ho notato più sopra, non mi è riuscito difficile trovare campi del microscopio (Obb. F, Zeiss, Oc. 3) in cui si potevano per lo meno contare 4-5 forme di mitosi.

3. È noto, come il Cohnheim attribuisca grande importanza all'iperemia nella rigenerazione dei tessuti e come il Podwyssozki (jun.) (1) tra le condizioni principali per una rigenerazione patologica pone l'aumentato afflusso di materiale nutritivo (l'iperemia locale). Tale questione ha formato oggetto d'importanti ricerche eseguite nel Laboratorio del Prof. Bizzozero. Ed il Morpurgo (2) ed il Penzo (3) hanno dimostrato, che l'iperemia non è necessaria perchè una cellula rigeneri. Tale fatto trova la sua riconferma nelle mie ricerche. Nel rene sottoposto per 2 ore, 2 ore e $^1/_2$ a completa anemia, mediante il processo da me descritto, viene ad evitarsi ogni manifestazione infiammatoria, e manca ogni ragione per ammettere, dopo avere in esso ristabilito il circolo, un afflusso di sangue maggiore del normale. Anzi se si considera: 1° che durante la legatura sangue in maggior copia si riversa nelle vie collaterali; 2° che dopo 2 ore e $^1/_2$ di legatura è presumibile che l'arteria renale lasci passare il sangue con minore facilità che normalmente; 3° che per l'asportazione della capsula cellulo-adiposa viene abolita la circolazione che fornisce al rene le ramificazioni delle arterie soprarenali; 4° e che d'altra parte dopo 2 ore di legatura, giusta le esperienze del Litten ed altri, i vasi del rene restano perfettamente integri e pervii in tutta la loro estensione: è giustificato il sospetto che il rene dopo la legatura sarà irrorato da una quantità di sangue minore del normale. Ma, a non volere tener conto delle ragioni addotte, bisogna per lo meno ritenere, che esso, dopo aver ripristinata la circolazione, sia rimesso nelle stesse condizioni circolatorie del rene normale. Nell'uno e nell'altro caso, il trovarsi in questi reni gran numero di mitosi è una nuova prova, che la proliferazione cellulare si manifesta anche in quei casi in cui manca l'iperemia.

---

(1) Podwyssozki (jun.), « Die Gesetze der Regeneration der Drüsen-Epithelien unter physiologischen und pathologischen Bedingungen » (*Fortschritte der Medicin*, 1887, Bd. V, n. 14, pag. 433).

(2) Morpurgo, *Archivio per le Scienze med.*, vol. XII, pag. 395. — *Rendiconti della R. Accademia dei Lincei*, Sed. 19 genn. 1890.

(3) Penzo, *Arch. per le Scienze med.*, vol. XVI, 1892, pag. 129.

4. Molti autori sostengono l'opinione che nelle degenerazioni della cellula il primo ad essere colpito sia il nucleo. Nelle lezioni del Lukjanow (1) sulla patologia generale delle cellule predomina tale concetto. Certo non si può negare che esistano delle sostanze che colpiscono il nucleo a preferenza; ma il fatto che dopo 2 ore e $^1/_2$ di anemia, in mezzo ai gravi ed estesi processi di necrosi che colpiscono l'epitelio renale, restano ancora dei nuclei non solo ben conservati, ma capaci ancora di dividersi per cariocinesi, fa giustamente pensare, che in non tutti i casi il nucleo è precocemente colpito e che esso per lo meno ha una discreta resistenza vitale verso l'anemia.

5. Il Litten stabilisce riguardo alla resistenza dell'epitelio renale verso l'anemia il fatto, che basta tener legata l'arteria renale per 2 ore e ripristinare il circolo per 24 ore, per trovare l'epitelio renale completamente necrotico. Io invece dopo 2 ore e $^1/_2$ di anemia completa, e dopo 3 giorni dalla ristabilita circolazione ho trovato non solo molte cellule epiteliali ben conservate, ma eziandio in fasi mitotiche.

Stabilire, come legge, il tempo necessario, perchè l'anemia produca la completa necrosi degli epitelii renali, è molto difficile, perchè la resistenza dell'epitelio renale verso l'anemia può dipendere da tante cause diverse, alcune delle quali sfuggono al più attento osservatore.

CONCLUSIONI.

Dalle mie ricerche risulta:

1° Sottoposto il rene a completa anemia, restano in esso epitelii capaci di rigenerare, anche se l'anemia è prolungata fino a 2 ore e $^1/_2$.

2° Dopo 3 ore di anemia non mi è riuscito trovare epitelii in fasi mitotiche.

---

(1) S. M. Lukjanow, « Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zellen ». Leipzig, 1891.

3° I processi di rigenerazione si manifestano contemporaneamente e colla stessa intensità tanto nella sostanza corticale, quanto nella midollare.

4° Già dopo 48 ore dalla ristabilita circolazione le forme di mitosi si manifestano in gran numero. Dopo 3 giorni esse sono costantemente molto diffuse in tutto il parenchima renale.

Pavia, Settembre 1896.

Spiegazione delle Figure.

FIG. 1. — Sezione di rene di coniglio, in cui fu tenuta legata l'arteria renale per 2 ore e $^1/_2$, dopo 3 giorni dalla ristabilita circolazione. Sostanza corticale. — Ingr. F. Zeiss. Oc. 3.

a, canalicolo integro con una cellula epiteliale in fase mitotica;

b, canalicolo in cui l'epitelio è completamente necrotico;

c, canalicolo ben conservato con due cellule in fasi mitotiche;

d, canalicolo in cui pochi epitelii sono restati e uno di questi in mitosi;

e, canalicolo con epitelii completamente necrotici, provvisto solo di una cellula in cariocinesi.

FIG. 2. — Lo stesso rene della fig. 1. Sostanza midollare. — Ing. Ob. F. Zeiss. Oc. 3.

FIG. 3. — Rene di coniglio, dopo 3 ore di anemia completa, dopo 3 giorni dalla ristabilita circolazione.

a, canalicoli renali con epitelii completamente necrotici e riempiti da gocciole di grasso;

b, giovane tessuto connettivo con cellule in fasi mitotiche. — Ingr. *DD* Zeiss. Oc. 3.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXI. N. 12.

Clinica Oculistica della R. Università di Parma.
(Prof. C. GALLENGA).

SUI

NERVI DELLA CORNEA DIMOSTRATI COL METODO GOLGI

NOTA PREVENTIVA

DI
Carlo CAPELLINI
Studente in medicina. Addetto alla Clinica.

(TAV. IX)

I nervi della cornea scoperti da Schlemm nel 1832 furono oggetto di numerose ricerche degli istologi, specialmente dopo che Cohnheim (1866) introdusse nella tecnica istologica il metodo dei sali d'oro. Da allora sorse un nuovo periodo, che il Ranvier denomina *periodo dell'oro*, durante il quale apparvero le importanti memorie di Cohnheim stesso, di Kölliker, di Inzani, di Ciaccio, di Waldeyer, di Durante, di Engelmann, di Klein, di Hoyer, di Kühne, ecc. ecc.

Più recentemente (1881) tornarono sull'argomento il Ciaccio, il Ranvier e l'Éloui.

I resultati di quelle ricerche si possono così riassumere (Ciaccio (1) e Ranvier (2)):

a) I nervi della cornea, provenienti dai nervi ciliari, che

(1) Ciaccio, « Sopra il distribuimento e terminazione delle fibre nervee nella cornea e sopra l'interna construttura del loro cilindro dell'asse » (*Memorie della R. Accademia delle Scienze di Bologna*, t. 2, 1881).

(2) Ranvier, Leçons d'Anatomie générale faites au Collège de France. Année 1878-79. Terminations nerveuses sensitives. Cornée. Paris, 1881.

dànno pure rami al muscolo ciliare ed all'iride, penetrano nella sclerotica non lungi dalla circonferenza della cornea, verso la quale convergono, ed al livello di essa formano un primo intreccio o plesso più o meno completo e manifesto, in maggior parte composto da fibre nervose midollari, in parte di fibre amidollari. Questo plesso o intreccio fu chiamato dai varii autori *plesso o intreccio nervoso circonferenziale*, o *anulare* od *a corona.*

b) Da questo si staccano dei rami di vario numero e grandezza nei diversi animali, e questi rami entrando nella cornea per varî punti della periferia, vi si dividono, suddividono e congiungono insieme formando un plesso esteso a tutta la cornea: plesso *terminale* dei primi autori, *plesso* o *intreccio nervoso originario* o *principale* o *fondamentale*, *stromaxus* dei tedeschi.

c) Insieme con questo si hanno altri plessi totalmente od in parte da esso dipendenti: *plessi* o *intrecci accessorii* o *secondarii*. Tra questi va notato anche il *plesso sottobasale di Hoyer.*

d) Dal plesso nervoso principale parte gran numero di piccoli rami e di fibrille che vanno verso la faccia anteriore della cornea, forano la lamina basale anteriore, *rami perforanti*, ed arrivano sotto l'epitelio, ove formano un ricco intreccio o plesso differente nei varii animali, *plesso o intreccio subepiteliale.*

e) Partendo da questo plesso le fibre nervose si immettono dentro l'epitelio, ed arrivate che sono allo strato medio di esso, s'incurvano, s'intrecciano e formano secondo alcuni una *rete*, secondo altri un *plesso intraepiteliale.*

f) Poi si spiccano delle fibrille che terminano sciolte, con estremi *in punta*, o *a bottone*, subito sotto quel semplice suolo di cellule epiteliali grandi, piatte, che congiunte insieme, formano come una sottile membranella di cellule, che serve a difendere dall'azione dell'aria e degli altri agenti esterni, l'estremo ultimo dei nervi (Ciaccio).

La *terminazione delle fibre nervose nelle cellule connet-*

tive della cornea è affermata da alcuni — Kühne, Ciaccio, Lipmann, Izquierdo, Éloui — e negata da altri — Kölliker, Engelmann, Ranvier, Durante. — Lipmann ha anche descritto *terminazioni dei nervi nei nucleoli delle cellule dell'epitelio della cornea e nei nucleoli delle cellule fisse*, e Lavdowski conferma ciò e figura delle speciali *placche terminali* da lui viste alla superficie delle cellule stesse. Infine Hoyer ed altri ammettono *terminazioni libere dei nervi nello stroma della cornea.*

Dopo quasi un decennio in cui non furon fatte ricerche importanti, nel '91 Dogiel (1) pubblica i resultati ottenuti sui nervi della cornea, usando una soluzione di azzurro di metilene a $^{1}/_{16}$ per 100 di acqua. Egli trova che le fibre nervee amidollari, dopo essersi divise e suddivise, terminano in un modo speciale che chiama *gomitolo nervoso finale* (Nervenenknäuel) entro corpuscoli ora ovali, ora rotondi, che sono ravvolti da una capsula di tessuto connettivo ad uno o più strati.

Dietro consiglio dei professori Ciaccio e Golgi applicai il metodo di Golgi della reazione nera a fine di studio e di controllo delle precedenti ricerche, ed avendo ottenuto buoni resultati, ho esteso lo studio alla cornea di diversi vertebrati.

Del metodo Golgi ho usato il processo lungo, il processo rapido con la miscela osmio-bicromica, e quello combinato col ringiovanimento dei pezzi con la soluzione semisatura di solfato di rame. In certi casi al bicromato di potassa ho sostituito quello di ammoniaca, in altri ho aggiunto varie quantità di glicerina alla soluzione di nitrato d'argento all'1 p. 100.

Ottenni così la reazione nera nei nervi della cornea di diverse specie di pesci ossei e cartilaginei, di anfibi, di rettili, di piccoli uccelli, ed in neonati ed adulti di pipistrello, di topo, di porcospino, di cavia, di coniglio, di gatto, di capra e di uomo, e mi ero proposto di esporre i resultati ottenuti, dimo-

(1) Dogiel, « Die Nervenendkörperchen (Endkolben, W. Krause) in der Cornea und Conjunctiva bulbi des Menschen » (*Archiv f. Mikroscop. Anat.*, Bd. XXVII, 1891).

strando essi come col metodo Golgi anche i nervi della cornea possono esser visibili e talora in modo veramente completo.

Attendevo a compiere le mie ricerche, quando mi cadde sott'occhio una nota pubblicata dal dott. Bach sui nervi della cornea e della sclera col metodo Golgi-Cajal (1). In questa nota, come osserva l'A., non vi sono nuovi particolari, egli ha solo applicato un metodo nuovo di ricerca, e si limita a dare una figura che in confronto di quelle pubblicate segna, a suo parere, un notevole progresso. Questa figura riguarda una cornea di bambino neonato, trattata col *metodo Golgi-Cajal*, il quale, come si sa, non è che una lievissima modificazione di quello classico di Golgi, con particolare riguardo alla temperatura. In questa cornea si vedono penetrare circa 30 rami nervosi, tra grossi e sottili, e dividersi dicotomicamente coll'avvicinarsi alla parte mediana di essa. Il Bach dà anche una figura di cornea di coniglio neonato, trattata con lo stesso metodo, ed in cui si vede un tronco nervoso, che entrato nella cornea per il suo orlo, si ramifica successivamente ed i rami più sottili si distribuiscono nell'interno della cornea formando una rete.

Dall'esame dei miei preparati risultano maggiori e più completi particolari di quelli dati così succintamente dal Bach, con la pubblicazione delle sue figure, e per ora, mi restringo a pubblicare in questa nota tre disegni tolti dai miei preparati con l'aiuto della camera chiara Abbe-Zeiss, riserbandomi di pubblicare la serie completa e dichiarare tutti i particolari anatomici che essi dimostrano.

E di queste figure, la 1ª è della cornea di un pipistrello (*Plecotus auritus*) adulto, che fu trattata col processo rapido del Golgi e passata dopo 3 giorni in una soluzione di nitrato d'argento all'1 per 100 (Microscopio Zeiss, Obb. B. Oc. 3, disegno rid. a $^1/_3$). Ed essa mostra ad evidenza come nella cornea di pipistrello penetrano circa 12 rami nervosi tra grandi e

(1) Bach, « Die Nerven der Hornhaut und der Sklera mit der Golgi-Cajal'schen Osmiumbichromat-Silber Methode » (*Archiv f. Augenheilkunde*, 33).

piccoli. Dei quali alcuni incominciano a dividersi a breve distanza dall'orlo della cornea, mentre altri si dividono allorchè raggiungono il mezzo di essa, formando durante il lor tragitto il *plesso fondamentale* da cui poi parte un' infinità di rami minori nei diversi piani della cornea.

La 2ª figura è della cornea del topo (*Mus musculus*) trattata pure col processo rapido del Golgi, e passata in una soluzione di nitrato d'argento al 0,75 per 100 dopo 4 giorni (Micr. Zeiss, Obb. B. Oc. 3, disegno rid. a $^{1}/_{2}$). Essa rappresenta uno dei nervi, che incamminandosi verso il mezzo della cornea, si divide e suddivide, e viene a formare una *maglia* del *plesso fondamentale*. Dai lati di questa *maglia* si spiccano poi dei ramoscelli più piccoli, *rami perforanti*, che trapassando la così detta lamina elastica anteriore, vanno in ultimo sciogliendosi in una quantità di fibre che si dispongono a vortice, subito sotto l'epitelio della cornea. E di questo vortice, osservato la prima volta dal Richiardi e dal Ciaccio, il quale lo descrisse e figurò esattamente, qui se ne vedono soltanto dei tratti (*Fv.* fibre del vortice), essendosi la maggior parte staccata insieme con l'epitelio.

La 3ª figura infine è della cornea di un pesce (*Labrax lupus*) passata dalla miscela osmio-bicromica in una soluzione di nitrato d'argento all'1 per 100 in 8ª giornata (Micr. Zeiss, Obb. B. Oc. 4, disegno rid. a $^{2}/_{3}$). Questa figura mostra uno dei *nodi* del *plesso fondamentale*, il qual *nodo* appare manifestamente esser fatto dall'accostamento di parecchie fibrille nervose.

Nel por fine a questa breve nota, sento il dovere di esprimere la mia riconoscenza ai Professori Ciaccio e Golgi, che in questi studi mi furon larghi di consiglio e di incoraggiamento (1).

(1) Ho presentato i miei preparati anche ai professori Inzani e Maiocchi, ed al Dott. Crevatin, assistente di Anatomia ed Istologia comparata a Bologna, che attentamente li esaminarono, e di ciò li ringrazio.

Parma, Marzo 1897.

G. Bizzozero, *Direttore Responsabile.*

Torino. — Tipografia Vincenzo Bona.

Laboratorio di Farmacologia della R. Università di Messina.

AZIONE DEL MERCURIO SUI LEUCOCITI

Prof. **Gaetano GAGLIO**

Il sublimato corrosivo, potente veleno del protoplasma cellulare, messo a contatto, anche in soluzioni diluitissime, con i leucociti del sangue, deprime le manifestazioni vitali di questi elementi e facilmente finisce per ucciderli. Quest'azione del sublimato corrosivo è della stessa natura di quella antisettica, che il sublimato spiega contro i microbi, e che ai nostri tempi è stata tanto investigata e tanto vantata. Egualmente sulle proprietà del sublimato di attenuare o annullare i movimenti ameboidi dei leucociti si è voluto fondare spiegazioni sull'utilità di esso nelle infiammazioni e in molte altre malattie.

Ove si osservi al microscopio la circolazione sanguigna del mesenterio di una rana vivente, è facile vedere in seguito alla instillazione di una goccia di sublimato corrosivo all'1 per 2000 arrestarsi immediatamente la migrazione dei leucociti attraverso le pareti dei capillari sanguigni, e quelli già usciti rimanerne completamente immobili e paralizzati (Binz).

Secondo Maurel di Tolosa (1) le diluzioni di sublimato corrosivo, capaci di far diminuire l'attività dei leucociti raggiungono cifre elevatissime, da $^1/_{160000}$ a $^1/_{400000}$. E lo stesso

(1) *Bull. de Thérap.*, 1893.

autore osserva, che perchè il bicloruro di mercurio sia antisetticamente utile all'organismo infetto, bisogna che i microbi infettanti siano più sensibili dei leucociti alla sua azione.

Ma in tutti questi esperimenti il sublimato corrosivo agisce troppo direttamente su questi elementi delicatissimi, e le condizioni non sono per nulla paragonabili a quelle che il sublimato trova nell'organismo, in contatto delle sostanze albuminoidi, che lo trasformano in albuminato di mercurio. Come le proprietà antisettiche del sublimato, calcolate di una estrema potenza in base agli esperimenti sui liquidi di coltura dei microbi, apparvero straordinariamente esagerate, quando vennero applicate all'organismo animale e si tenne conto delle sostanze albuminoidi con le quali esso viene in contatto, così anche questa azione del sublimato corrosivo sui leucociti è potentemente modificata in presenza dell'albumina, in quelle condizioni, cioè, nelle quali esso deve trovarsi nelle sue applicazioni nell'organismo animale.

E come il sublimato corrosivo, così tutti i preparati mercuriali, che per la loro affinità con l'albumina, finiscono per trasformarsi nell'organismo in albuminato di mercurio, evidentemente mostreranno, sotto questa forma, unica efficacia.

È a questa conoscenza dell'azione dell'albuminato di mercurio che ho dedicato le presenti ricerche, cominciando con lo sperimentare sui leucociti estratti dall'organismo.

Per ottenere i leucociti dalla rana mi sono servito o del sangue o della linfa, presa dai sacchi linfatici dorsali, o del midollo delle ossa (femore, tibia). Qualche osservazione venne anche fatta sul sangue del tritone, che in generale diede gli stessi risultati di quelle fatte sul sangue della rana. In ogni caso il preparato veniva osservato a goccia pendente, in camera umida, chiudendo con vaselina gli orli del coprioggetti, rovesciato sulla pozzetta del portaoggetti.

Il midollo delle ossa è il preparato più adatto per simili osservazioni; appena estratto dalle ossa, esso mostra i leucociti tondeggianti ed immobili; ma dopo alcune ore, all'orlo della preparazione, si vedono i leucociti emettere dei pseudopodii e

presentare lenti movimenti di locomozione; come è noto, è l'ossigeno dell'aria, che eccita questi movimenti. In queste condizioni i leucociti vivono molto bene, e se il preparato viene protetto dalla evaporazione, chiudendo gli orli del copri-oggetti con della vaselina, possono vedersi movimenti ameboidi infino al 7° ed all'8° giorno, talvolta infino al 10° giorno. Per potere ottenere una lunga durata dei movimenti ameboidi è però necessario di fare uso di vetrini portaoggetti, provveduti di una pozzetta ben grande, che contenga ossigeno sufficiente per la vita dei leucociti. Facendo uso di pozzette molto piccole, i leucociti a goccia pendente non si mostrano attivi che per 2-3 giorni.

Per osservare al microscopio i movimenti dei leucociti dei mammiferi mi sono servito di qualche goccia di sangue del coniglio, del cane o dell'uomo, messa in camera umida, come per i leucociti della rana, ma scaldata intorno ai 38° per mezzo di un tavolino Schultze.

Le soluzioni diluitissime di sublimato corrosivo infino all'1 per 10000, fatte nell'acqua distillata o nella soluzione fisiologica di cloruro di sodio, messe in contatto con i leucociti, preparati come ho detto, immediatamente o dopo breve tempo li riducono tondeggianti, granulosi, privi di ogni movimento, e finiscono per ucciderli; e queste osservazioni vanno d'accordo con quelle conosciute sulle proprietà di veleno del protoplasma, che ha il sublimato corrosivo.

Ma il risultato è ben diverso se si fa agire sui leucociti il sublimato corrosivo in presenza delle sostanze albuminoidi. A questo scopo ho proceduto preparando del siero di sangue, sia dalla rana stessa, sia dal coniglio. A 9 gocce di siero aggiungevo 1 goccia di sublimato corrosivo 1 per 1000, facendo così delle soluzioni press'a poco di 1 per 10000. Esaminando, quindi, in una goccia del siero mercuriale, così preparato, a goccia pendente, il midollo delle ossa di rana, si vedevano i leucociti cominciare a cacciare dei pseudopodii dopo una mezz'ora o dopo 2, 3 ore, secondo la temperatura dell'ambiente, senza una grande differenza di fronte al preparato di

midollo di ossa tenuto in siero normale, che serviva di paragone. Tuttavia, non infrequentemente accadeva, che i leucociti bagnati dal siero mercuriale cominciavano, prima dei leucociti del siero normale, a mostrare dei bottoncini protoplasmatici e ad allungare quindi dei pseudopodii. Una volta cominciati i movimenti, questi si mantenevano bene attivi lungamente, per giorni; ma, di regola, dopo 1, 2 o 3 giorni, questi cessavano, mentre nel siero normale i leucociti continuavano a mostrarsi vivi e attivi per una settimana circa.

Valgano per esempio alcune poche esperienze che qui riporto:

I.

27 gennaio 96. — Temperatura dell'ambiente 15°. A 9 gocce di siero di rana, di fresco preparato, si aggiunge una goccia di sublimato corrosivo all'1 per 1000, e si agita bene. Si immerge in questo siero il midollo, estratto dal femore di una rana *esculenta*, e si osserva quindi al microscopio a goccia pendente. I leucociti appaiono a principio tondeggianti, immobili; dopo un'ora cominciano a cacciare dei pseudopodii e dopo alcune ore mostrano movimenti bene attivi.

28 Id. — I leucociti sono tutti deformati per numerosi pseudopodii emessi, appaiono ingranditi e fatti più trasparenti, a contorni meno netti.

29 Id. — Persistono i movimenti ameboidi.

30 Id. — Id.

31 Id. — Cessato ogni movimento. I leucociti sono rotondi, ricchi di fine granulazioni.

Nel siero normale i movimenti dei leucociti erano cominciati dopo due ore circa e si erano mantenuti attivi infino al 6° giorno.

II.

2 febbraio. — Rana *discoglossus*. Midollo di ossa, a goccia pendente, in siero mercuriale (siero 9 gocce, soluzione di sublimato corrosivo 1 per 1000 una goccia). I movimenti ameboidi dei leucociti cominciano dopo una mezz'ora, si mostrano attivi per tutta la giornata del 2 febbraio e tutto il giorno appresso, indi cessano.

I movimenti dei leucociti del midollo, immerso in siero di rana, senza aggiunta di sublimato corrosivo, continuarono a mostrarsi per 7 giorni.

III.

15 febbraio. — Rana *discoglossus*. Midollo di ossa (femore) a goccia pendente, in siero mercuriale (siero di sangue di coniglio 8 gocce, sublimato corrosivo all'1 per 1000 due gocce). Immediatamente dopo movimenti vivaci dei leucociti.

Alla dimane, leucociti morti.

Il midollo di ossa di rana immerso nel siero del sangue di coniglio, senza aggiunta di sublimato corrosivo, mostra leucociti in preda a movimenti energici, duraturi per molti giorni.

IV.

24 febbraio. — Rana *discoglossus*. Midollo di ossa, a goccia pendente in siero mercuriale. (Siero di sangue di coniglio 9 gocce, sublimato corrosivo all'1 per 1000 una goccia). Movimenti ameboidi infino al giorno 26.

Il preparato di confronto, tenuto in siero di sangue di coniglio, senza aggiunta di sublimato corrosivo, lasciò vedere movimenti energici dei leucociti infino al giorno 29.

Il giorno 30 tutti i leucociti apparivano tondeggianti e morti.

Queste esperienze sui leucociti della rana sono fra le più dimostrative: per i leucociti dei mammiferi, a causa della minore resistenza e delle difficoltà di mantenere ad un grado costante il loro riscaldamento, è più difficile ricavare conclusioni rigorose sulla durata dei movimenti ameboidi dei leucociti normali e di quelli trattati con albuminato di mercurio. Ma nettissimo è riuscito il paragone della loro resistenza a soluzioni di sublimato corrosivo e di albuminato di mercurio di egual titolo (1 per 5000, 1 per 10000). Mentre il sublimato corrosivo dopo pochi minuti spegneva ogni movimento dei leucociti, l'albuminato di mercurio lasciava vedere ancora movimenti ameboidi per qualche ora.

Il siero mercuriale, dunque, l'albuminato, cioè, di mercurio non è così forte veleno protoplasmatico, come il sublimato corrosivo.

Anche i movimenti delle ciglia vibratili della punta della

lingua della rana si conservano assai bene nel siero di sangue, cui sia stato aggiunto sublimato corrosivo, nelle stesse proporzioni di quelle tenute sin qui in considerazione. In un caso la punta di lingua di rana, immersa nel siero mercuriale, osservata a goccia pendente, in camera umida, mostrò persistenza di movimenti delle ciglia infino al decimo giorno. Queste esperienze vanno d'accordo col lieve grado di potere antisettico, che è stato riconosciuto all'albuminato di mercurio; invero, l'albuminato di mercurio non resiste agli agenti della putrefazione e facilmente ne è decomposto.

Per quel che riguarda la sua azione sui leucociti, posso ritenere assodato, come esso ecciti un po', a principio della sua azione, i movimenti dei leucociti e li conservi per un tempo piuttosto lungo, benchè non così lungamente come fa il siero di sangue normale.

Ma queste dosi di sublimato corrosivo aggiunte al siero di sangue, per quanto diluite possano sembrare, sono sempre eccessive di fronte al mercurio, che può trovarsi nel sangue in seguito a somministrazione di sublimato corrosivo, e non sono quindi a questo riguardo paragonabili all'azione, che il mercurio spiega sui leucociti entro l'organismo vivente.

Per mettermi in condizioni più adatte a questo scopo, ho così proceduto, che ho somministrato alle rane dosi tali di sublimato corrosivo, da farle morire entro le 24 ore; 1-2 milligr. di sublimato corrosivo per iniezione ipodermica sono sufficienti a questo scopo. Dalle rane morenti o già morte ho preparato il siero del sangue e con questo sangue ho sperimentato sui leucociti di rane normali. Con questa serie di esperienze non ho potuto constatare la benchè menoma differenza nell'azione del siero di sangue di rane avvelenate, a confronto del siero di rane normali.

I risultati sono rimasti gli stessi, amministrando dosi tali di sublimato corrosivo da far morire la rana in 4-5 giorni, cioè gr. 0,0002 di sublimato corrosivo al giorno, o se si amministravano dosi forti, come gr. 0,01, da far morire la rana in 4-5 ore. Si può da queste esperienze conchiudere, che in

seguito a somministrazione di sublimato corrosivo non possa il mercurio trovarsi nel sangue a dosi tali, da spiegare qualche azione sui leucociti, che, cioè, nell'avvelenamento per mercurio non si possa avere modificazione alcuna dei leucociti?

Una simile conclusione sarebbe troppo affrettata; nelle rane, infatti, morenti o morte in seguito a iniezioni di sublimato corrosivo, i leucociti, del sangue, della linfa, del midollo delle ossa, non sono affatto eguali nella vivacità e durata dei movimenti ameboidi ai leucociti di rane normali.

Vero è che ho constatato sempre, qualunque fosse stata la dose di sublimato corrosivo somministrata, che i leucociti della rana avvelenata, anche dopo morte presentano movimenti ameboidi bene attivi; ma parte dei leucociti appaiono già rigonfiati, granulosi, tondeggianti, già morti, e quei leucociti che presentano dei movimenti, non li mantengono lungamente. Dopo uno, due giorni, questi movimenti dei leucociti sono del tutto cessati, mentre nella rana normale, come ho detto, possono osservarsi ancora dopo 6-7 giorni.

Questo è quanto risulta chiaramente dalle seguenti esperienze:

I.

21 gennaio 96. — Rana *esculenta*. Ore 9. Si iniettano sotto la pelle del dorso 2 gocce di soluzione di sublimato 1 per 100 (gr. 0,001), diluite con 8 gocce di acqua. Morta nella giornata. Ore 16: leucociti del sangue la più gran parte disgregati, immobili, qualcuno dopo mezz'ora presenta dei bottoncini protoplasmatici ed allunga dei pseudopodii. Leucociti del midollo delle ossa tondeggianti, in posizione di riposo; acquistano momenti ameboidi dopo un' ora.

22 Id. — Leucociti del sangue immobili; leucociti del midollo, la più gran parte bene attivi.

23 Id. — Cessazione di ogni attività.

II.

23 gennaio. — Rana *esculenta*, iniezione sotto la pelle del dorso di gr. 0,002 di sublimato corrosivo, sciolto in mezzo c. c. di acqua, ore 10.

Morta nella giornata. I leucociti del midollo delle ossa mostrano movimenti dopo alcune ore; si mantengono attivi per due giorni.

III.

24 gennaio. — Rana *esculenta*. Si iniettano sotto la pelle del dorso gr. 0,0002 di sublimato corrosivo.

25 Id. — È vivace, la pelle si è fatta scura; si iniettano gr. 0,0002 di sublimato corrosivo.

26 Id. — È molto depressa; iniezione di gr. 0,0002 di sublimato corrosivo.

27 Id. — Vive ancora.

28 Id. — Muore. Leucociti del sangue: alcuni disgregati, alcuni presentano movimenti ameboidi dopo 2 ore e li conservano per tutta la giornata. I leucociti del midollo delle ossa acquistano movimenti ameboidi dopo alcune ore.

29 Id. — Molti leucociti del midollo delle ossa sono immobili, alcuni sono in preda ad attivissimi movimenti ameboidi.

30 Id. — Qualche leucocito ancora bene attivo.

31 Id. — Leucociti rotondi, immobili.

IV.

Rana *discoglossus*. Iniezione ipodermica di gr. 0,01 di sublimato corrosivo, morta dopo 4 ore.

Il midollo delle ossa è sanguinolento. Immediatamente dopo la morte i leucociti del midollo appaiono rotondi, senza movimento; dopo 2 ore circa si vede qualche leucocito presentare movimenti ameboidi. Alla dimane parecchi leucociti bene vivaci, ma la più gran parte immobili. Al 3° giorno è cessata ogni attività.

Queste esperienze non lasciano dubbio, che il sublimato corrosivo in dosi tali da produrre la morte, sia a decorso lento che rapido, leda l'attività ameboide dei leucociti. D'altra parte abbiamo constatato, che il siero del sangue di rane morte in seguito ad avvelenamento per sublimato corrosivo, non spiega alcuna azione tossica sui leucociti di una rana normale.

Non possiamo darci ragione di questi fatti, che ammettendo che nell'avvelenamento per sublimato corrosivo la quantità di mercurio che si trova nel sangue è ben piccola per potere

spiegare un'azione sui leucociti, ma che durante l'avvelenamento avviene da parte dei leucociti come un immagazzinamento del mercurio circolante nel sangue. I leucociti avrebbero un'affinità ben distinta per il mercurio e lo sottrarrebbero a poco a poco al sangue, finchè nel loro organismo se ne accumulino quantità tali, da modificare le manifestazioni della loro attività.

Per studiare questa affinità elettiva del mercurio per i leucociti, ho ricorso alle esperienze di chemiotassi.

Fu Pfeffer il primo a far conoscere i curiosi fenomeni di attrazione, che certe sostanze esercitano su organismi vegetali inferiori dotati di mobilità; così che, se queste sostanze vengono racchiuse entro tubicini di vetro capillari, chiusi ad una estremità, gli organismi, posti anche ad una certa distanza, si dirigono verso l'estremità aperta del tubo e vi penetrano dentro. Questo fenomeno è stato indicato col nome di chemiotassi positiva, mentre col nome di chemiotassi negativa si indicò il fenomeno inverso, dell'allontanarsi cioè, degli organismi da certe altre sostanze. Furono così studiate le proprietà chemiotattiche dei bacterii, dei cigliati, delle volvocinee, ecc.

I leucociti si comportano a questo riguardo similmente, avvicinandosi verso alcune sostanze, tenendosi lontani da altre. Dobbiamo a Peckelharing ed a Massart le prime e le più importanti osservazioni sulle proprietà chemiotattiche dei leucociti. Peckelharing (1) introdusse sotto la pelle di rane dei pezzettini di ovatta impregnati di coltura di carbonchio e vide dopo alcune ore, che contenevano molti leucociti; dei pezzettini di ovatta, invece, imbevuti di liquido indifferente mostravano pochi leucociti, onde egli conchiuse, che i bacterii segregavano una sostanza, che attirava a sè i leucociti.

Massart e Bordet (2) applicarono allo studio dei leucociti

(1) *La Semaine médicale*, n. 22, 1889.

(2) « Recherches sur l'irritabilité des leucocytes » (*Journal de la Soc. R. des sciences médicales et naturelles de Bruxelles*, 1890).
Annales de l'Institut Pasteur, 1890, pag. 250.

il metodo di ricerca dei lavori del Pfeffer, introdussero, cioè, entro la cavità addominale di rane un fascetto di tubi capillari di vetro, chiusi ad una estremità e riempiti di liquidi di coltura di bacterii; dopo 24 ore osservavano che i leucociti erano penetrati entro il tubo. Il liquido di coltura per sè, prima, cioè, che vi si coltivassero dei bacterii, non attirava i leucociti; erano dunque i bacterii che attraevano a sè i leucociti, e veramente erano i prodotti chimici segregati dai bacterii, poichè i liquidi serviti alla coltura dei bacterii conservavano anche dopo la sterilizzazione questa forza di attrazione.

Essi dimostravano ancora, come i prodotti di disassimilazione dei tessuti disfatti e anche le scorie della nutrizione normale esercitavano chemiotassi positiva.

In un successivo lavoro (1) Massart e Bordet hanno studiato l'influenza dei prodotti di secrezione di microbi diversi nell'attirare o respingere i leucociti, hanno fatto conoscere le proprietà chemiotattiche negative dell'acido lattico ed hanno segnalato il fatto, che, durante la narcosi per cloralio in un coniglio, i leucociti non penetravano entro tubi contenenti sostanze chemiotattiche positive, che il cloralio, cioè, era capace di sopprimere l'irritabilità dei leucociti e la chemiotassi.

Gabritchevsky (1) ci ha fatto conoscere che le proprietà chemiotattiche dei leucociti non sono identiche per i diversi animali, così esse sono nel coniglio assai più energiche che nella rana. Egli ha classificato molte sostanze a *chemiotassi indifferente*, che attirano, cioè, pochi leucociti, come l'acqua distillata, le soluzioni medie e deboli dei sali di sodio e di potassio (1 a 0,1 °/₀), il peptone 1 °/₀, il brodo, il sangue, l'umore acqueo, ecc. e un gruppo di sostanze a *chemiotassi negativa*, come le soluzioni concentrate dei sali di sodio e di potassio 10 °/₀, l'acido lattico ad ogni concentrazione (10 a

---

(1) « Le chimiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne » (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, pag. 417).

(2) « Sur les proprietés chimiotactiques des leucocytes » (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1890, pag. 346).

0,1 %) la chinina 0,5 %, l'alcool 10 %, il cloroformio in soluzione acquosa, la glicerina (10 a 1 %), ecc.

Secondo Bloch (1) hanno chemiotassi distintamente positiva gli albuminati alcalini, l'albume d'uovo, la colla, la gelatina, il peptone d'albume d'uovo; debole, gli idrati di carbonio; i grassi si comportano perfettamente indifferenti.

Da tutte queste esperienze possiamo conchiudere, che in generale i leucociti sono attirati dai prodotti di secrezione dei bacterii e dai prodotti di disfacimento delle cellule; che essi, meno attivamente sì, ma pure penetrano nei liquidi di coltura e negli umori animali (brodo, sangue, peptone, ecc.) e che essi si tengono lontani da sostanze a loro nocive, come l'alcool, la chinina, il cloralio, il cloroformio, ecc.

Vero è che nel lavoro di Gabritchevsky nel gruppo delle sostanze a chemiotassi indifferente si vedono anche classificati corpi come l'antipirina 1 % e l'acido fenico, che sono veleni del protoplasma.

Noi non possiamo per ora spiegare queste azioni di affinità; certo non possiamo acquetarci alle considerazioni che fa il Gabritchevsky, che, cioè, la diluzione della soluzione vicino l'imboccatura aperta del tubo può produrre per diffusione un cambiamento nelle condizioni dell'esperienza, poichè in queste stesse condizioni sono state studiate le altre sostanze, che pur sempre hanno mostrato chemiotassi negativa.

Provveduta di azione chemiotattica positiva è stata riconosciuta anche l'ergotina (Roncagliola) sia nel determinare per iniezione ipodermica un aumento dei leucociti del sangue, sia nell'attirare i leucociti entro tubicini capillari, riempiti della sostanza e messi sotto la pelle del coniglio e dell'uomo.

Se, in generale, i leucociti si dirigono verso le sostanze adatte alla loro nutrizione, e si tengono lontani da sostanze velenose, ciò non vale come regola assoluta, poichè molte volte essi accorrono verso sostanze nocive, che operano il loro disfacimento.

---

(1) « Ueber Chemiotaxis » (*Centr. Bl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat.*, 19-VII, 1896).

La stessa osservazione è stata fatta per molti degli organismi inferiori, dei quali sono state studiate le proprietà chemiotattiche.

Il sublimato corrosivo ha chemiotassi squisitamente negativa; i leucociti, cioè, si mantengono lontani dai tubicini di vetro capillari, riempiti di soluzioni di esso da 1 a 0,1 °/₀₀. I tubicini da me adoperati erano lunghi 2 centimetri circa, del diametro da $^1/_2$ a $^1/_3$ di millimetro, chiusi ad una estremità alla lampada, e venivano riempiti, mettendoli in un bicchiere contenente la soluzione, e scaldando infino all'ebollizione. L'aria contenuta nei tubi veniva così scacciata e dopo il raffreddamento sostituita dalla soluzione; così veniva anche per mezzo del calore sterilizzato il tubicino, circostanza interessante a tenere in considerazione, poichè, come abbiamo visto, le infezioni modificano il potere chemiotattico dei leucociti.

Per potere esaminare al microscopio il contenuto del tubo occorre avvicinare ad una fiamma la parte chiusa del tubo, facendo in modo che il liquido sprizzato fuori venga raccolto su di un vetrino portaoggetti. Riesce anche bene allo scopo rompere con un tratto di lima la parte chiusa del tubo, e quindi, introducendo un sottilissimo ago entro il tubo, farne uscire fuori la gocciolina di liquido.

La rana *esculenta* e *discoglossus* si comportò nella stessa maniera del coniglio. I tubicini pieni della soluzione di sublimato corrosivo, fatta nell'acqua distillata o nella soluzione fisiologica di cloruro di sodio venivano messi nelle rane entro l'addome e sotto la pelle del dorso; nei conigli entro l'addome o sotto la pelle dell'orecchio, in un canale scavato precedentemente con un ago sterilizzato; tenuti sempre in sito per 24 ore. Mai ebbi ad osservare dei leucociti avanzatisi entro il tubo capillare, solo accidentalmente potevano riscontrarsi all'imboccatura del tubo e questi apparivano granulosi, rigonfiati o disfatti.

Ma come il sublimato corrosivo non si comporta affatto l'albuminato di mercurio, chè anzi esso attira distintamente i leucociti; la differenza di azione è nettissima e bastano poche

esperienze per guadagnarne la convinzione. Esperienze ripetute e più attente ho dovuto eseguire per vedere se l'albuminato di mercurio attirasse i leucociti, più ancora che l'albumina pura.

Ho preparato dell'albuminato di mercurio aggiungendo del sublimato corrosivo al siero del sangue di rana, di coniglio, di cane, e al peptone 1 %; mi sono servito anche dell'albuminato di mercurio preparato con del bianco d'ovo di gallina, sbattendo dell'albume d'ovo con 5 parti del suo peso in acqua contenente cloruro di sodio 0,76 %, filtrando, ed aggiungendo al filtrato sublimato corrosivo, in modo da fare sempre delle soluzioni, che contenessero dall'1 al 0,5 p. 1000 di sublimato corrosivo, trasformato in albuminato di mercurio.

È un po' fastidioso il riempimento dei tubi capillari con albumina, non potendo venire scaldati nella soluzione; talvolta mi son contentato di scaldare previamente alla lampada i tubi capillari chiusi ad una estremità per scacciarne l'aria e di immergerli rapidamente nella soluzione di albumina; talvolta riempivo, aspirando il liquido con la bocca, un lunghissimo tubo capillare, che quindi a mano chiudevo per un' estremità alla lampada e tagliavo con la lima in tanti piccoli pezzi. Con l'uno e con l'altro metodo c'è l'inconveniente di una colonnina d'aria, che resta sempre nella parte chiusa del tubo. Più confacente m'è riuscito, per evitare del tutto l'aria, il metodo di riempire un lunghissimo tubo capillare, tagliarlo in tanti piccoli pezzi, e chiudere questi ad un' estremità con della cera fusa.

Quando mi son servito dei tubicini contenenti nell'estremità chiusa una colonnina d'aria, accadeva spesso, più frequentemente però con le soluzioni di albuminato di mercurio, che con quelle di albumina, di vedere nei tubi ricavati dall'animale dopo le 24 ore, uno strato più o meno spesso di leucociti, galleggianti a livello fra il liquido e l'aria, attirati là in alto evidentemente dall'ossigeno dell'aria, che al massimo grado stimola l'irritabilità dei leucociti e i loro movimenti ameboidi. Ma l'ossigeno imprigionato in fondo dei tubicini,

se attira i leucociti attraverso una soluzione di albumina o di albuminato di mercurio, non esercita però alcuna chemiotassi attraverso uno strato di soluzione di sublimato corrosivo o di qualsiasi altra sostanza dotata di forte chemiotassi negativa.

Le esperienze sempre comparative fra l'albumina e l'albuminato di mercurio furono praticate sulle rane, sui conigli e sui cani; i tubicini introdotti sotto la pelle o entro la cavità addominale, e lasciati in sito per 24 ore.

L'esame dimostrava quasi sempre una maggiore penetrazione di leucociti nei tubicini pieni di albuminato di mercurio, che in quelli riempiti di pura albumina. Questo poteva già vedersi ad occhio nudo, distinguendosi, per l'opalescenza, che acquistava il tubicino, l'avanzamento dei leucociti entro di esso; esaminando direttamente i tubicini sotto il microscopio poteva meglio constatarsi la presenza di leucociti penetrativi, e si poteva avere un'idea della loro quantità, raccogliendo su di un vetrino portaoggetti il contenuto del tubo e contando approssimativamente i leucociti; tubicini che ad occhio nudo apparivano trasparentissimi, potevano al microscopio lasciar vedere dei leucociti, non però in gran copia.

Riferisco qualche esperienza nei suoi particolari:

I.

Si sbatte dell'albume d'ovo con 5 volte il suo peso di soluzione fisiologica di cloruro di sodio, si filtra; ad una parte del liquido filtrato si aggiunge parte eguale di soluzione di sublimato corrosivo al 2 p. 1000 e si prepara così una soluzione contenente 1 p. 1000 di sublimato, trasformato in albuminato di mercurio. Si riempiono 6 tubicini di albumina d'ovo pura e 6 tubicini della soluzione di albuminato mercurico; si introducono 3 dei primi e 3 dei secondi entro l'addome di una rana; 3 altri dei primi e 3 altri dei secondi sotto la pelle del dorso della rana, evitando di far sangue; si legano i punti, dai quali si introdussero i tubi. I tubi contenenti albuminato di mercurio si distinguono perchè sono un po' più corti di quelli contenenti sola albumina. Dopo 24 ore si uccide la rana, distruggendo l'asse spinale e si raccolgono i tubi; guardati questi

per trasparenza su di un fondo nero, si vede bene nei tubi contenenti albuminato di mercurio una colonnina opalescente più alta che nei tubi riempiti di sola albumina. Raccolto il contenuto del tubo ed osservato al microscopio, si constata egualmente un assai maggior numero di leucociti nell'albuminato di mercurio, che nell'albumina pura.

Qualcuno di questi tubi mostra l'estremità aperta otturata da sangue, e di questo, come di esperienza mal riuscita, non si tiene conto.

Adoperando invece che l'albume d'ovo, del siero di sangue di rana o di coniglio, si osserva, che i leucociti della rana vi si portano in maggior numero che nell'albume d'ovo, ma sempre si constata, che c'è assai più leucociti nei tubicini contenenti albuminato di mercurio preparato con del siero di sangue.

I leucociti della rana penetrano anche, e presentano vivaci movimenti ameboidi entro soluzioni contenenti 5 per 1000 di sublimato corrosivo, trasformato in albuminato mercurico.

In tutte queste esperienze sulla rana la quantità dei leucociti penetrati nei tubi non è così abbondante come si osserva nei conigli e nei cani; ho provato a lasciare in sito i tubi per un tempo doppio, cioè per 48 ore, ma non ho ottenuto grande modificazione nel risultato dell'esperienza; onde si deve conchiudere, che riguardo all'albumina e all'albuminato di mercurio i leucociti della rana sono meno attivi di quelli del coniglio e del cane.

II.

Si prepara del siero di sangue di coniglio contenente albuminato di mercurio. (Siero di sangue una parte, soluzione di sublimato corrosivo 2 p. 1000 una parte). — Ore 9. Si inoculano sotto la pelle dell'orecchio destro di un coniglio 6 tubicini capillari contenenti del siero mercuriale e sotto la pelle dell'orecchio sinistro 6 tubicini capillari contenenti siero puro. Si introducono pure entro la cavità addominale 10 tubicini riempiti di siero mercuriale e 10 altri riempiti di siero puro; per distinguerli, si legano i primi 2 a 2 con filo rosso, i secondi 2 a 2 con filo bianco.

Alla dimane alle 10 si uccide il coniglio. Si constata, che in tutti i tubi sono penetrati i leucociti, e maggiormente in quei tubi immersi nella cavità peritoneale. Mentre nei tubicini inoculati sotto la pelle dell'orecchio i leucociti formano all'imboccatura come uno zaffo bianco di 2-3 mm. di altezza, nei tubicini messi nella cavità addominale i leucociti si diffondono più profondamente entro il tubo.

Facendo ora il paragone tra i tubi contenenti l'albuminato di mercurio e quelli contenenti solo siero, si vede costante un maggior contenuto di leucociti nei primi, che nei secondi. Questo può rilevarsi sia dall'altezza o dalla spessezza dello zaffo dei leucociti, che si trova all'imboccatura dei tubicini, sia dalla colonnina opalescente, che si vede avanzarsi verso l'estremità chiusa del tubo. Raccogliendo su di un vetrino portaoggetti il contenuto dei tubi ed esaminandolo al microscopio, si constata una copia maggiore di leucociti nei tubi contenenti albuminato di mercurio; ma non è possibile mettere in evidenza la differenza numerandoli, come si fa per quelli della rana, perchè sono moltissimi, addensati o quasi fusi tra loro. In questo apprezzamento bisogna contentarsi di una valutazione molto approssimativa, che qualche volta può veramente essere erronea, ma talvolta è nettissima e sempre a vantaggio dei tubi contenenti il siero mercuriale. La convinzione si stabilisce in seguito alle molte esperienze praticate. Soluzioni anche più forti di albuminato di mercurio (siero di sangue una parte, soluzione di sublimato corrosivo 1 p. 100 una parte) contenenti 0,5 per 100 di sublimato corrosivo, trasformato in albuminato mercurico, attirano potentemente i leucociti.

I leucociti del coniglio penetrano pure, benchè in minor copia, nelle soluzioni di albuminato di mercurio, preparate con albume d'ovo (albume d'ovo una parte, soluzione fisiologica di cloruro di sodio 5 parti; di questa soluzione di albumina filtrata parti eguali mescolate con soluzioni di sublimato corrosivo 2 p. 1000 e 1 p. 100).

III.

Si prepara del siero di sangue di cane e a porzione di esso si aggiunge parte eguale di soluzione di sublimato corrosivo 2 p. 1000, ad altra porzione, parte eguale di soluzione di sublimato corrosivo 5 p. 1000. Si riempiono 20 tubicini di siero puro, 20 della soluzione debole di albuminato di mercurio e 20 della soluzione forte. I primi tubicini sono legati due a due con filo bianco, i secondi con filo rosso, i terzi con filo nero; si introducono tutti entro la cavità addominale di un cane alle ore 15.

Alle dimane alle ore 15 si uccide il cane, e si raccolgono i tubi, che si trovano imprigionati tutti nell'epiploon.

L'esame paziente dimostra, che i leucociti sono penetrati in tutti i tubi, ma in maggior copia nei tubi contenenti albuminato di mercurio, specialmente nella soluzione forte.

L'esperienza ripetuta nelle stesse condizioni fornì analoghi risultati.

Così nel cane, come nel coniglio e nella rana, i leucociti, dunque, sono attirati dalle soluzioni di albuminato di mercurio a preferenza delle soluzioni di semplice albumina. I leucociti vivono nell'albuminato di mercurio, compiendovi vivaci movimenti, ma non così lungamente, come nell'albumina pura; dopo un certo tempo essi divengono gelatinosi, trasparenti, torpidi nei movimenti e finiscono per ridursi tondeggianti, in una posizione di riposo, e a morire fondendosi tra loro.

Si può assistere anche direttamente sotto il microscopio a questi fenomeni di chemiotassi e di trasformazione dei leucociti della rana, esaminando il midollo delle ossa a goccia pendente, come ho descritto, e ponendo a contatto dell'orlo del midollo un tubicino di vetro capillare, riempito di albuminato di mercurio. Dopo alcune ore si vedono i leucociti, che sono in vicinanza dell'imboccatura del tubo cacciare, a preferenza degli altri leucociti, dei pseudopodii, che talvolta sono lunghissimi, e dirigersi lentamente entro il tubo, ove nelle 24 ore si inizia il lento loro disfacimento. Queste esperienze riescono particolarmente bene d'estate, sia perchè la temperatura elevata favorisce i movimenti ameboidi dei leucociti, sia perchè d'estate il midollo delle ossa della rana è gelatinoso e trasparente e permette ai leucociti di muoversi facilmente, mentre d'inverno il midollo di ossa è carico di grasso, che ingloba e quasi imprigiona i leucociti.

Poichè i leucociti lasciano la sostanza del midollo delle ossa per dirigersi verso l'albuminato di mercurio, bisogna conchiudere, che questa seconda sostanza ha potere chemiotattico positivo maggiore della prima. Il potere chemiotattico del midollo delle ossa è veramente debole; ho voluto ricercarlo

direttamente di fronte a quello della linfa e del sangue, inoculando sotto la pelle del dorso della rana un po' di midollo di ossa di rana. Dopo le 24 ore, estratto il midollo, fu trovato poverissimo di leucociti, qualche volta totalmente privo; i leucociti avevano abbandonato la sostanza del midollo, attratti evidentemente da sostanze di potere chemiotattico maggiore, contenute nella linfa.

Questa esperienza ci fa vedere, quanta luce debba venire dalla conoscenza del potere chemiotattico degli umori dell'organismo sulla diversa distribuzione dei leucociti negli organi.

L'azione dell'albuminato di mercurio di attirare a sè i leucociti ci spiega le alterazioni che sotto la pelle si sviluppano in seguito all'iniezione ipodermica di una soluzione di sublimato corrosivo.

Tutti sanno che il sublimato corrosivo nelle dosi nelle quali viene clinicamente adoperato, di $^1/_2$ centigr. o di 1 centigr. in 1 c. c. d'acqua, iniettato sotto la pelle, sviluppa delle nodosità, l'indurimento di una zona estesa per parecchi centimetri e profondamente dal punto dell'iniezione.

Quest'indurimento si stabilisce dopo qualche ora dall'iniezione fatta e cresce lentamente, sicchè appare bene sviluppato dopo le 24 ore. Ora queste nodosità non risultano che di una infiltrazione di leucociti, che ha sempre luogo, comunque venga scelto il sito di applicazione dell'iniezione, sotto la pelle o profondamente nei muscoli, e qualunque precauzione si prenda di fare l'iniezione con proprietà e in condizioni perfettamente asettiche.

Io ho iniettato in un cane profondamente nel connettivo sottocutaneo o nella spessezza dei muscoli di diverse regioni del corpo, al dorso, alle natiche, all'inguine, 1 c. c. di una soluzione 1 $^0/_0$ di sublimato corrosivo, ed ho visto svilupparsi come nell'uomo degl'induramenti locali; ucciso l'animale dopo pochi giorni, fatto un taglio perpendicolare in corrispondenza di uno dei punti iniettati, già ad occhio nudo vedevasi il tessuto edematoso, bianchiccio, in certi punti trasformato come in una cotenna bianca, che, raschiata, e osservata al microscopio allo stato fresco, si vide costituita tutta di leucociti.

Dei pezzi, comprendenti pelle, tessuto sottocutaneo e muscoli sottostanti, vennero induriti in liquido di Müller, successivamente trattati con alcool e cloroformio, inclusi in paraffina, e sezionati al microtomo.

Uno sguardo dato alle due figure che riporto, disegnate dal Dott. Paratore, fa vedere la ricchissima infiltrazione leucocitica del connettivo sottocutaneo, che in alto invade gli strati del derma (Fig. 1ª), in basso lo strato muscolare (Fig. 2ª), scollando le aponevrosi e infiltrandosi fra i fascetti muscolari.

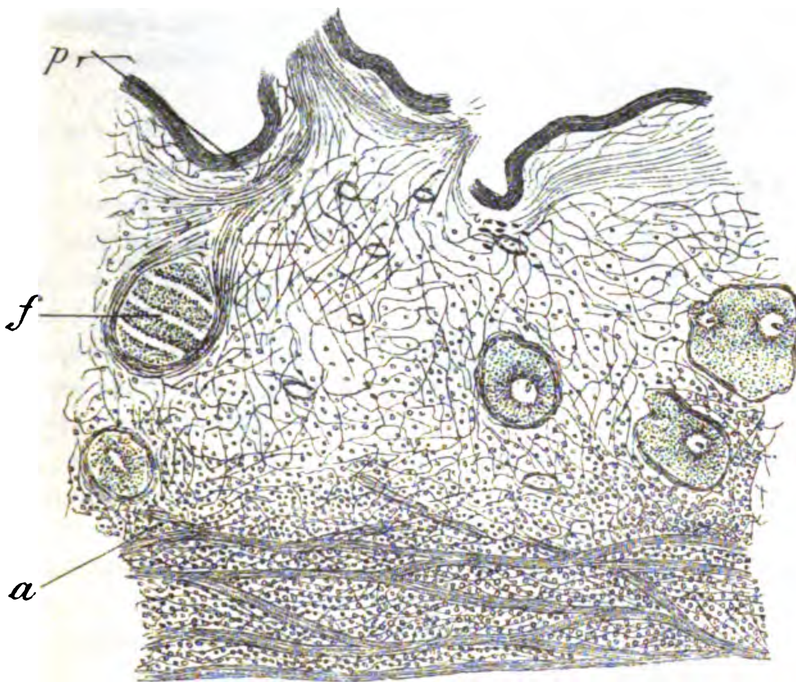


Fig. 1ª. — *a*, connettivo sottocutaneo infiltrato di leucociti.
p, pelle.
f, follicolo pilifero.
Micr. Vérick. Obb. 2. Oc. 3.

Anche la glandula linfatica dell'inguine dal lato corrispondente all'iniezione era tumefatta e mostrava al microscopio i seni linfatici sotto capsulari ingorgati da abbondantissimi leucociti.

Le iniezioni, che diedero origine a questa infiltrazione leucocitica, erano state fatte con tutte quelle regole di proprietà e di asepsi che si praticano per l'uomo; in questi casi si trat-

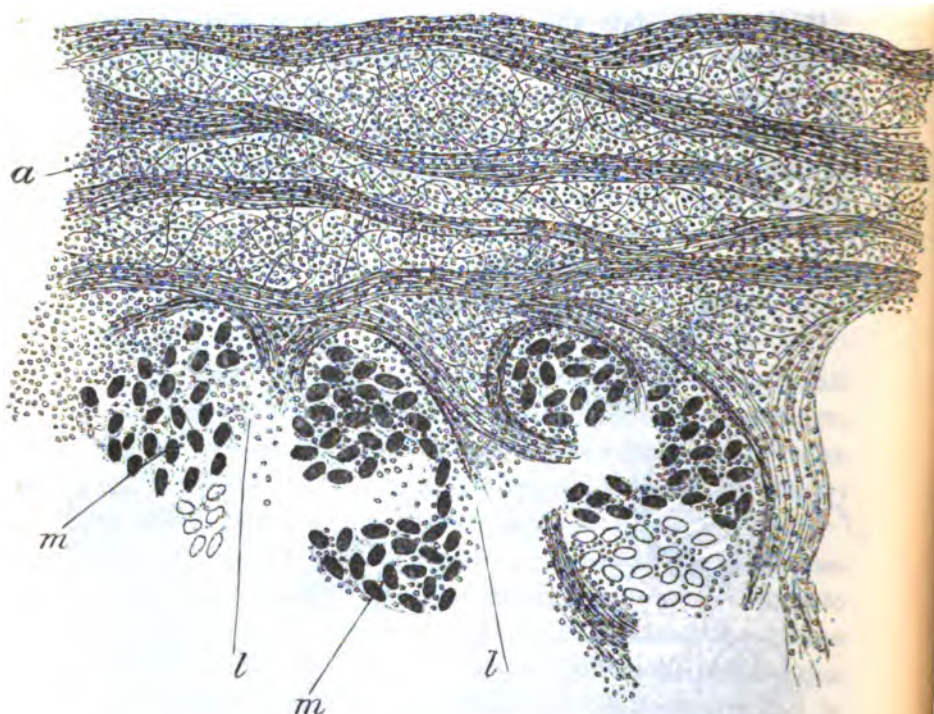


FIG. 2ª. — *a*, connettivo sottocutaneo infiltrato di leucociti.
m, sezione trasversa di muscolo.
l, leucociti penetrati tra i fascetti muscolari.
Micr. Vérik. Obb. 3. Oc. 2.

tava precisamente di quelli induramenti, che si sviluppano nel sito dell'iniezione, e che sono destinati a riassorbirsi lentamente; non si trattava di un principio di ascesso, poichè le iniezioni praticate nei cani alla stessa maniera, osservate per lungo periodo di giorni, mai diedero luogo a suppurazioni e ad ascesso.

Le vaste infiltrazioni leucocitiche, che si riscontrano in seguito alle iniezioni di un solo centigrammo di sublimato cor-

rosivo in 1 c. c. d'acqua, ci rendono ragione della intolleranza che non rare volte si osserva a simile pratica di cura, e ci fanno vedere, quanto poco felice sia il processo di Oestreicher, di Lassar e di Lukasiewiez di aumentare fino a 5 centigr. la quantità di sublimato corrosivo da iniettare in una sola volta nella spessezza dei muscoli.

Il sublimato corrosivo nel sito di applicazione si trasforma, a spese dell'albumina dei tessuti, in albuminato mercurico, e già per la cessione di questa albumina vengono distrutti i tessuti con i quali esso arriva in contatto; l'albuminato mercurico, poi, che si forma, per il suo forte potere chemiotattico attira a sè una straordinaria quantità di leucociti.

Se invece del sublimato si inietta sotto la pelle dell'albuminato mercurico, l'infiltrazione leucocitica sarà minore, perchè vien meno l'azione irritante del preparato, essendo l'affinità del mercurio per l'albumina saturata dall'albumina aggiunta; si stabilirà allora solo quell'afflusso di leucociti, che è dovuto all'azione chemiotattica dell'albuminato mercurico. È partendo da punti di vista puramente teoretici, che alcuni autori hanno ammesso, che le iniezioni di albuminato o peptonato mercurico non determinano alcun infiltramento sottocutaneo; in pratica però s'è visto bene, come anche a questo metodo di cura seguano nodosità e induramenti locali, che sono solamente meno intensi di quelli che produce il sublimato corrosivo.

Per quel che riguarda l'azione che il mercurio dopo l'assorbimento spiega sui leucociti del sangue, noi abbiamo numerose osservazioni sull'uomo; Wibouchewitch, Hayem, Liegeois, Bennet, Keyes, ecc. hanno tutti visto seguire alle piccole dosi del mercurio o al principio di una cura mercuriale un aumento dei globuli rossi del sangue. Anche gli esperimenti sugli animali hanno confermato questo fatto (Gaillard; Schlesinger). E con i globuli rossi aumenta anche per le piccole dosi di mercurio l'emoglobina del sangue (Cervello, Guagenti).

Egualmente, quasi tutti gli osservatori hanno constatato in seguito alla cura mercuriale protratta diminuire il numero

delle emazie e aumentare quello dei leucociti (James Ross (1), Colombini (2)).

Queste variazioni dei globuli del sangue, l'aumento, cioè, delle emazie a principio di una cura mercuriale, e l'aumento dei leucociti in seguito a cura mercuriale protratta, sono veramente legate alle dosi del mercurio, ed io le ho riprodotte rapidamente negli esperimenti sugli animali.

Iniettando nei conigli nella vena marginale dell'orecchio da gr. 0,0005 a gr. 0,002 di sublimato corrosivo in 1 c. c. d'acqua e numerando i globuli del sangue, già dopo le 24 ore si può constatare un aumento delle emazie; iniettando, invece, da gr. 0,005 a gr. 0,01 di sublimato corrosivo, dopo le 24 ore si osserva un aumento enorme dei leucociti del sangue.

Per la numerazione dei globuli ho così proceduto, che aspiravo nell'apparecchino del Potain la prima goccia di sangue, che veniva fuori da un vaso ferito dell'orecchio o della zampa dell'animale, la mescolavo col siero artificiale del Malassez e quindi facevo dei preparati che chiudevo con paraffina; per mezzo di un oculare quadrettato eseguivo la numerazione delle emazie e dei leucociti.

Nel coniglio normale ho trovato: numero delle emazie contate 1315, numero dei leucociti 4; rapporto dei leucociti alle emazie 1 : 328.

Dopo 24 ore dall'iniezione di gr. 0,001 di sublimato corrosivo in 1 c. c. d'acqua nella vena marginale dell'orecchio: numero delle emazie contate 1404, leucociti 4; rapporto dei leucociti alle emazie 1 : 351.

Dopo 24 ore dall'iniezione di gr. 0,01 di sublimato corrosivo in 1 c. c. d'acqua nella vena marginale dell'orecchio: numero delle emazie contate 571, leucociti 20; rapporto dei leucociti alle emazie 1 : 28.

In un secondo esperimento, dopo 24 ore dall'iniezione di gr. 0,01 di sublimato corrosivo nella vena marginale dell'o-

---

(1) « On the action of mercury ». The Practionner, 1870.

(2) *La Riforma medica*, 1896, vol. III, n. 42.

recchio, ho trovato: numero delle emazie contate 387, leucociti 16; rapporto dei leucociti alle emazie 1 : 24.

Da tutti gli esperimenti che ho riferito in questo lavoro risulta provata un'azione ben distinta dell'albuminato di mercurio sui leucociti dell'organismo, la quale essenzialmente consiste in un'eccitazione di questi elementi.

Ove si ponga mente alla importanza funzionale di questi elementi, di giorno in giorno meglio riconosciuta nei processi normali e patologici dell'organismo, si comprenderà l'importanza, che per quest'azione sui leucociti può il mercurio spiegare nell'economia animale, e ciò naturalmente oltre all'azione che il mercurio esercita su altri elementi e altre funzioni dell'organismo.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXI. N. 14.

Ferdinando GABOTTO
Docente nella R. Università di Torino.

SULLA CONDIZIONE
DELLA
MEDICINA PUBLICA E PRIVATA IN PIEMONTE
PRIMA DEL 1500

Dopo le opere del Malacarne (1), del Bonino (2) e del Trompeo (3), parrebbe inutile un nuovo lavoro sulla medicina e sui medici in Piemonte: tuttavia è necessario ammettere che vi è ancora molto da fare al riguardo. Per l'epoca anteriore al 1500, invero, il Trompeo ed il Bonino si limitarono a riprodurre od a riassumere le notizie del loro predecessore, e questi, uomo dottissimo, non fu di fede pari all'ingegno ed al sapere. Noto ed emerito falsario in materia di erudizione (4), egli spacciò persone ed opere di medici non mai esistite, o di esse narrò cose contradette dai più sicuri documenti, fabbricando persino intere cronache ad oggetto di

(1) *Monumenti de' medici e cerusici che fiorirono negli Stati di S. M. il re di Sardegna*, (I), Torino, Stamperia Reale, 1786, e *Nuovi monumenti etc*, (II), ibidem, 1789.
(2) *Biografia medica piemontese*, Torino, Bianco, 1842.
(3) *Degli archiatri della R. Casa di Savoia*.
(4) Cfr. il mio *Stato sabaudo da Amedeo VIII ad Emanuel Filiberto*, III, 227 segg., Torino, Roux e Frassati, 1895.

addurne poi la pretesa autorità nell'opera sua principale (1). In queste condizioni, i due volumi malacarniani sui medici e chirurgi piemontesi perdono ogni valore: è assolutamente necessario vagliarne ad una ad una le notizie, e non accettare se non quelle che risultino sicuramente da altra fonte (2). Or nelle mie ricerche in molti archivi subalpini, avendo io trovato un copioso materiale concernente le condizioni della medicina publica e privata in Piemonte fino al 1500, mi è parso utile renderne conto nel presente lavoro. Del quale ogni singola notizia proviene da documenti sincroni irrefragabili od almeno da fonti sicure, indipendenti affatto dal Malacarne. Qualsiasi dato esclusivo di quest'ultimo, od anche di altri, ma soltanto sulla fede di lui, è da me rigorosamente scartato, talchè questo breve scritto possa essere base sicura di ogni ulteriore ricerca riguardo alla condizione dei medici, della medicina e delle scienze affini in Piemonte nel Medio Evo e nel Rinascimento.

L'arte salutare, che i Greci favoleggiarono insegnata agli uomini da un Dio — Esculapio, figlio di Apollo, cioè Apollo stesso — fu naturalmente in ogni tempo, nell'Antichità come nel Medio Evo, nel Rinascimento come a' dì nostri. Anche ne' più oscuri secoli di mezzo s'incontrano medici (3) — nelle regioni subalpine forse già nell'XI, fuor di dubbio nel XII (4) — ed erano molto considerati e pigliavano il nome di « maestri » (*magistri*), sebbene non sia provato, come altri ha

(1) Vedi il mio scritto *Due falsificazioni di storia piemontese*, Torino-Modena, Clausen, 1894.

(2) Naturalmente, se non ha valore il Malacarne, non ne hanno, dove lo copiano, neanche il Bonino ed il Trompeo.

(3) Giesebrecht, *L'istruzione in Italia nei primi secoli del Medio Evo* (trad. Carlo Pascal), 37 seg., Firenze, Sansoni, 1895. Per un certo tempo, tuttavia, la medicina sembra essere stata solo esercitata empiricamente dai monaci.

(4) Vedi il mio *Dizionario dei medici e chirurgi che professarono in Piemonte fino al 1500, ad nomina* Alberto e Bongiovanni. Tutte le notizie, di cui non è indicata altra fonte, riposano sui dati ivi contenuti. Questo *Dizionario*, già pronto per la stampa, vedrà la luce quanto prima, in altra occasione.

creduto, che questo titolo onorevole fosse loro esclusivo, sì da qualificar « medici » tutti i « maestri » di cui è cenno nei documenti di quella età (1).

Delle scuole di medicina prima del costituirsi ed affermarsi delle Università, non si sa molto: senza ricordare Salerno od altri luoghi fuori del Piemonte, qui è traccia di scuole mediche nei secoli XIII e XIV (2), ma come fossero costituite, ed in che modo si acquistasse diritto alla professione ed al titolo di medico, non si conosce in modo alcuno. Nello Studio vercellese del Ducento e del Trecento vi furono cattedre di medicina ed insegnanti che le occuparono; ma nè tutti i medici subalpini dovettero recarsi a studiare a Vercelli, nè, quando ivi cessò l'Università — che del resto fu sempre intermittente —, in altri Studî fuori del Piemonte e della Savoia. Non tutti i medici, infatti, appaiono « conventati » o « licenziati » in medicina ed arti, anzi quelli che avevano conseguito il dottorato, od almeno la licenza, non mancavano di menarne vanto particolare: il che conferma che non costituivano la regola, se non proprio la eccezione (3). In qualche luogo, una specie di sanzione veniva dall'aggregazione al « Collegio dei medici », come in Vercelli stessa ed in Asti. Nella prima città, veramente, non si ha notizia sicura di un « Collegio dei medici » prima del 1545; ma che esso preesistesse a quest'epoca, sembra fuori dubbio (4). Certo, già sul principio del secolo XIV esisteva il « Collegio dei medici » in Asti; ed Enrico VII di Lussemburgo ne confermò le immunità con uno de' suoi innumerevoli privilegî (5). Altrettanto sappiamo aver

---

(1) Cfr. in proposito il mio lavoro *La Chiesa di Bisceglie dal vescovo Bisanzio al vescovo Nicolò*, 8 segg., Napoli, Giannini, 1893.

(2) Cfr. il mio *Stato Sabaudo*, IV, 5 segg. (in corso di stampa).

(3) *Dizionario dei medici*, passim.

(4) Mandelli, *Il Comune di Vercelli nel Medio Evo*, III, 46, Vercelli, Guglielmoni, 1858.

(5) *Statuta astensia 1379*, f. 139: « *Confirmatio immunitatis Medicorum: Privilegium Collegii Medicorum Civitatis Astensis.* Henricus Dei gratia Romanorum Rex semper Augustus, universis sacri Romani Imperii fidelibus presentes litteras inspecturis gratiam suam et omne

fatto poi Giovan Galeazzo Visconti con lettere da Pavia del 17 marzo 1381, e non altrimenti sembrano essersi comportati i duchi d'Orléans, se al loro tempo il « Collegio » fioriva onorevole ed importante, tantochè l'ammissione di Giovan Nicolò Ferrari nel medesimo, l'anno 1488, fu quasi un grosso affare di Stato, che interessò i Consigli del Comune e che si dovette imporre da questi agli altri medici restii. In questa occasione si stabilì che detto « Collegio » non potesse far nuovi Statuti

---

bonum. Digni et benemeriti tanto sint preveniendi favoribus et specialibus gratiis accollendi, quanto se reddunt familiaritate precipua placidos et obsequendi promptitudine gratiosos. Ad instar itaque dominorum Imperatorum praedecessorum nostrorum, qui, compatientes in Studiis generalibus studentibus, ex eo quod amore scientie de divitibus fiunt pauperes, de indigenis exules, se ipsos exinaniunt, vitam et res periculis exponunt, et sepe a vilissimis graves iniurias patiuntur, eosdem studentes et peritos in scientiis largis suis privilegiis et gratiis uberrimis per sanctiones suas legitimas ditaverunt, honorabile Collegium Medicorum civitatis nostre Ast ac singulas personas ipsius Collegii, videlicet honorabiles viros magystros Jacobum Rastellum, Henricum Becharium, Johannem de Papia, Petrum de Alexandria, Franconum de Alba, Andream Bovetum et Benedictum Marrochum propter profunditatem sue scientie et multiplicia dona virtutum, quibus insigniti dignoscuntur, favore regio prosequi disponimus et gratia speciali hanc gratiam ducimus faciendam ut ipsi, necnon eorum in ipso Collegio successores, cum uxoribus et filiis suis in propria potestate constitutis, et rebus ipsorum, quae ad praesens habent et in antea justis modis, dante Domino, aquisiverunt, sive mobilia vel immobilia, corporalia vel incorporalia fuerint, per totum romanum imperium ab omni sanctione publica et ab omnibus muneribus civilibus et publicis, personalibus et patrimonialibus vel mixtis, et ab omnibus fodris, taleis, collectis, miliciis et miliciarum equ[it]ationibus, prestitis, angariis et perangariis et quibuscumque aliis scufis, oneribus ac muneribus quocumque nomine censeantur, sint liberi et exempti, ita quod ad ipsa munera vel onera subeunda seu prestanda vel facienda nullo modo teneantur seu possint compelli vel arctari. Nulli ergo omnino hominum liceat hanc nostre exemptionis et liberationis paginam infringere vel ei ausu temerario contraire; quod si quis facere presumpserit, preter gravem nostre indignationis offensam, quam se sciat incursurum, eundem in duabus marchis auri, quarum medietas Camere nostre et altera medietas persolvatur passis, decernimus esse puniendum. In cuius rei testimonium presens privilegium exinde conscribi et nostre maiestatis sigillo iussimus communiri. Dat. in Ast, quarto ydus decemb. Anno Domini MCCCX. Regni vero nostri anno secundo ». Cfr. l'edizione di Francesco Garrone, Livorno Vercellese, 1534, c. 52, ff. 69-70.

(*capitula*) senza sottoporli all'approvazione del Consiglio dei savî. Dalla medesima deliberazione si apprende pure che tutti i cittadini addottorati in medicina avevano diritto di far parte d'esso « Collegio » (1).

A Torino, l'esistenza di un « Collegio dei medici » è accertata solo a partire dall'anno 1448, al quale appartengono gli *Statuti* del medesimo. Questi *Statuti* sono in istretto rapporto coll'Università, come quelli dei giureconsulti e dei teologi di Torino, ed imprimono quindi al « Collegio » torinese un carattere diverso da quello dei « Collegi » di Vercelli e, soprattutto, di Asti. Ad ogni modo, il « Collegio dei medici » di Torino comprendeva tre categorie di membri, cioè otto dottori « numerarî », quindici « sopranumerarî » e un numero indefinito di « onorarî ». Soltanto i primi avevano voce in ogni cosa e diritto a tutti gli emolumenti inerenti al loro grado; gli altri, « sopranumerarî » ed « onorarî », non avevano voce che negli esami publici e privati, e diritto ai soli emolumenti derivanti dalle tasse di detti esami. Per essere aggregati al « Collegio » bisognava soddisfare ad alcune condizioni, cioè il dottorato conseguito in uno Studio generale, da provarsi con publico istrumento o per mezzo di testi degni di fede; la qualità di borghese di Torino, o di nobile; il non avere esercitato mai la « *poediam* » (callipedia?) nè la chirurgia, nè la farmacia, nè altre simili arti manuali. Il « lettore » della Università di Torino, non borghese nè nobile, ovvero avente esercitato una delle arti suddette, poteva ammettersi soltanto pel tempo della sua condotta come lettore, ma cessando questa, cessava pure di essere collegiato. Chi, poi, avendo studiato la maggior parte del tempo nello Studio di Torino, si recasse a prender la licenza o la laurea (*conventus*) in altro luogo, veniva escluso per sempre dall'ammissibilità nel « Collegio » per punizione di aver sottratto ai membri di esso gli emolumenti derivanti dagli esami e dalle cerimonie suddette. Ogni anno, fra i quindici « sopranumerarî » veni-

(1) *Dizionario dei medici*, *ad nomen* FERRARI GIOVAN NICOLÒ.

vano eletti due « consiglieri », i quali avevano voce in tutti gli atti e congreghe del « Collegio », ma per quell'anno soltanto, al pari dei « numerarî ». Spettava a questi dieci l'amministrazione del « Collegio »: in caso di assenza di alcun « numerario », doveva essere sostituito dal più anziano dei « sovranumerarî », e questi a sua volta dal più antico degli « onorarî ». Ognuno dei « collegiati » era del resto tenuto, sull'avviso del bidello, ad intervenire alle sedute del Collegio, dar i punti agli esaminandi ed assistere alla « licenza » od al « convento »: chi per un anno intero rimanesse fuori di Torino, perdeva il posto nel Collegio ed ogni diritto inerente ad esso, e non poteva rientrarvi se non mediante nuova aggregazione. Un « priore » annuo presiedeva il Collegio medesimo, e quest'ufficio spettava per turno a' soli « numerarî »; cominciando dal più anziano. Còmpito del « priore » era di convocare i « Collegiati » per le cose interessanti il « Collegio », far le opportune proposte e raccogliere i voti nell'urna od a voce; aveva la precedenza su tutti gli altri dottori e l'autorità di condannar questi od il bidello, se alcuno di loro non obbedisse a' suoi ordini, fino alla somma di 16 fiorini, con facoltà di escludere il condannato che ricusasse il pagamento della multa; ma negli otto giorni da quello della sua scadenza, cioè tra il 1 e l'8 aprile di ogni anno, doveva sindacarsi la sua condotta per disposizione espressa degli *Statuti*.

Per essere presentato al cancelliere dell'Università a fine di ottenere la « licenza » in medicina, lo scolaro doveva esser prima presentato da' suoi « promotori » al priore del Collegio, nelle cui mani essi dovevano giurare di aver esaminato il promovendo e riputarlo in loro coscienza idoneo all'esame solenne. Di questi promotori, alcuni erano « necessarî », altri « volontarî », e nel novero dei « promotori » s'intendevano compresi anche i « compromotori ». Si dicevano « promotori necessarî quei lettori sotto i quali lo scolaro aveva studiato più a lungo, cioè il teorico della mattina ed il pratico della sera. Gli altri dottori collegiati scelti dal promovendo a « pro-

motori » erano i « volontarî ». Coi « promotori necessarî » e « volontarî », poi, doveva intervenire alla presentazione un compromotore, il quale era sempre, per turno di anzianità, uno dei dottori collegiati « numerarî » o « sovranumerarî », alternativamente. Il promovendo doveva prestar giuramento, confermato da' suoi « promotori », di aver studiato per cinque anni interi in uno Studio generale, intervenendo alle lezioni. ripetizioni, academie, e facendo tutto ciò che solevano far gli scolari; d'aver fatto pratica per sei mesi con uno o più dottori di medicina, di essere stato esaminato da' suoi « promotori » e giudicato degno di esser « licenziato » o « conventato » egli pure. Ammesse tali prove, lo scolaro veniva da' suoi « promotori » presentato al cancelliere; e nel giorno stabilito da questo, previo deposito da parte del promovendo delle somme stabilite, convenivano i dottori del « Collegio » nella casa del cancelliere stesso per assegnare i punti al licenziando o conventando. I « punti », tanto pubblici, quanto privati, dovevano cadere sopra i libri soliti ad interpretarsi nello Studio torinese, cioè gli otto libri della *Fisica*, i libri *De ortu et interitu* e quelli *De anima*, per la filosofia; l'*Ermeneia* e gli *Analitici posteriori*, per la logica; il Prisciano maggiore, per la grammatica; il *Nuovo Tullio*, per la retorica; Euclide, per la geometria; Boezio e l'*Allegorismo* di Giovanni « de sacro busto », per l'aritmetica e la musica, l'*Almagesto*, per l'astronomia od astrologia; gli *Aforismi* d'Ippocrate, l'*Arte parva* ed Avicenna, per la medicina propriamente detta — giacchè alla facoltà medica ed al « Collegio dei medici » appartenevano anche lo studio e i dottori « in arti », anzi spesso i medici erano ad un tempo dottori « *medicine et artium* ». Il promovendo doveva leggere e svolgere i « punti » secondo il tenore consueto. All'esame, non poteva intervenire niun altro che il cancelliere, i dottori collegiati ed il rettore dell'Università, il quale aveva diritto di argomentare anch'egli secondo le forme stabilite pei dottori. Finito l'esame, il cancelliere suddetto, od il vicecancelliere, in mancanza di lui, dichiarava tosto al candidato s'era

o no approvato. Se questi veniva riprovato — caso allora ben raro —, era tenuto a studiare ancora un anno nello Studio generale per essere riammesso all'esame nel modo consueto; se approvato, lo si ammetteva al dottorato, la cerimonia del quale poteva essere solenne o privata, secondo la volontà e la borsa del licenziato. Se non era solenne, finito l'esame, il candidato co' suoi « promotori » si portavano dal luogo in cui esso era stato tenuto, in una sala in cui doveva essere imbandita una colazione « de optimis confectionibus et vino malvatico ». Intanto il bidello raccoglieva in giro i voti di approvazione e riprovazione; presentati i quali al priore ed al cancelliere, si proclamava l'esito in presenza del candidato e dei suoi « promotori » a ciò appositamente richiamati, e se quello era, come di regola, favorevole, il neo-dottore era tosto rivestito delle insegne del grado. Così licenza e dottorato avevano luogo nello stesso giorno. Se poi l'esaminato voleva essere conventato solennemente nella chiesa cattedrale o nell'aula episcopale, le cerimonie erano publiche e maggiori, e doppia la tassa che doveva prima pagarsi da lui: quali però tali cerimonie, non consta. La tassa era di 12 ducati d'oro, del valore di 16 fiorini ciascuno di moneta corrente, ma, in caso di promozione, il licenziato doveva pure sborsare al bidello 21 fiorini pel cancelliere, per la sua quota, e 9 altri pe' confetti; 39 fiorini pel priore, cioè 18 come dottore « numerario », 9 per i confetti, 6 pel priorato, 6 per lo zuccaro, e inoltre 12 se era anche « promotore necessario »; 21 per ciascuno dei dottori « numerarî », e 45 se « promotori volontarî », 51 se « necessarî »; 7 per ciascuno dei « sovranumerarî », e 31 se « promotori volontarî », 37 se « necessarî »; 3 per ciascuno degli « onorarî », e 27 se « promotori volontarî », 33 se « necessarî »; infine altri pel tesoriere, pel bidello stesso, pel segretario del « Collegio », ecc., fino alla somma di 104 fiorini e grossi 6. Per l'aggregazione al Collegio la tassa era di 17 fiorini e $^1/_2$, da distribuirsi fra i « collegiati » presenti; ma se sudditi di Savoia e addottorati in altro Studio all'infuori del torinese, erano pure tenuti a

pagare al Collegio stesso quanto avrebbero dato al medesimo per essere conventati a Torino. Per la promozione a « cerusico » o « chirurgo », non si richiedevano che due anni di studio e di pratica, e minori spese e solennità. Il « Collegio » era detto « sacro e venerando »; le sue finanze erano amministrate da un « massaro », e già si sono ricordati il « bidello » ed il « segretario ». Di modificazioni posteriori non è qui il luogo di occuparsi (1).

È opinione generale che sebbene questi *Statuti* del « Collegio dei medici » di Torino risalgano soltanto all'anno 1448, il « Collegio » medesimo sia antico quanto l'Università di Torino, cioè del principio del secolo XV. Però anche prima della fondazione dello Studio torinese, negli Statuti del Comune del 1360 leggesi che i medici forestieri dovevano, prima di essere ammessi all'esercizio della loro professione, esaminarsi da quelli della città e da altri « chierici », ossia persone dotte (2); e così pure in Asti, nel 1483, il Consiglio del Comune delegava ad una commissione un'inchiesta sulla capacità dei medici « venuti di fresco ad abitarvi », e, sulla relazione di essa, procedeva quindi alla classificazione di coloro a cui permettevasi l'esercizio della medicina e coloro a cui si doveva ingiungere di desisterne o partirsi (3). Nè altrimenti si comportarono i duchi di Savoia, i quali, pur rispettando le franchigie locali, si riservarono praticamente il diritto di rilasciare patenti di esercizio della medicina (4). Del

---

(1) Furono publicati col titolo *Statuta vetera et nova sacri venerandique Collegii dominorum philosophorum et medicorum augustae civitatis Taurinensis*, Torino, 1664, in-4°, e nella grande collezione del Duboin, XVI, 434 segg. Un riassunto in Bona, *Della costituzione dell'Università di Torino dalla sua fondazione all'anno 1848*, I, 85 segg., Torino, Stamperia Reale, 1852, del quale dichiaro espressamente valermi, salvo diversità di ordine e riscontro col testo, onde mi discosto in qualche punto.

(2) *M. h. p.*, *Leges municip.*, I, 728: « Item, si quis extraneus medicus phisicus veniret in Thaurino ad habitandum, examinetur a phisicis de Thaurino et a clericis ».

(3) *Dizionario dei medici, ad nomen* Bonaggiunta Giacomo.

(4) *Ibidem, ad nomen* Crivelli Giorgio.

resto, se nelle città maggiori di Torino, Asti, Vercelli, v'era posto ad un tempo per parecchi liberi professionisti, ciò non poteva accadere nei luoghi minori, ed i medici per lo più cercavano acconciarsi o al servizio di qualche principe — conti, poi duchi di Savoia, principi di Acaia, marchesi di Saluzzo, marchesi di Monferrato — o si facevano « fermare » ossia « condurre », come gl'insegnanti, dai Comuni. Nel 1389 s'incontrano bensì contemporaneamente due medici anche ad Ivrea (1), e nel 1468 a Pinerolo (2); ma sono eccezioni, e d'altronde si tratta delle terre più importanti dopo quelle ricordate, e non è escluso fossero « condotti » entrambi dal Comune, il che allora farebbe rientrare i due casi nella regola generale. Questa risulta infatti da molti documenti. Anzitutto, nelle « ferme » o « condotte » di medici da parte di Comuni si stabilisce con frequenza che niun altro medico, oltre il « condotto », possa professare nel Comune da cui questi è fermato: appena alcune volte si vede espressa una riserva per chi abbia il grado di « dottore in medicina ed arti » od « altro forse maggiore », che non si sa veramente quale potrebbe essere (3). Più ancora, sono pressochè infinite le lagnanze che si fanno nei verbali dei Consigli comunali del Trecento e del Quattrocento per la mancanza di medici, e le conseguenti ricerche (4), e le premure infine, accompagnate anche da doni straordinarî, per conservare alcuno che avesse fatto buona prova ed acquistato riputazione (5).

La professione della medicina era per vero assai onorevole

---

(1) *Arch. Com. d'Ivrea, Ord.*, vol. VI, f. 63*v*.

(2) *Arch. Com. di Pinerolo, Atti Com.*, vol. IX, fasc. II, f. 153.

(3) *Dizionario dei medici, ad nomen* ARENA (DI) GIOVAN ANTONIO.

(4) Oltre i molti esempî nel *Dizionario dei medici*, v. *Arch. Com. di Mond., Cons.*, vol. I, ff. 48*r*, 107*r* (1496, 24 febbraio: « Cum Comunitas careat ad presens medico, saltem bono, et appropinquaretur finis termini eorum qui nunc sunt »); *Arch. Com. di Tor., Ord.*, vol. LXXV, f. 164 (16 settembre 1451); *Arch. Com. di Piner., Atti Cons.*, voll. V, fasc. I, f. 29*v*., e VI, fasc. I, f. 79*r*. (1425, 26 marzo, e 1435, 5 luglio); *Arch. Com. di Chieri, Convoc.*, vol. V, f. 53*r*.; *Arch. Com. d'Ivrea, Ord.*, voll. XII. f. 149*r*. (1422, 10 gennaio), e XIX, f. 24*r*. (1446, 1 giugno).

(5) *Dizionario dei medici:* CANDIA (di) PERINO, e CERRIONE (di) GIOVANNI.

ed onorata. Venivano essi chiamati coi nomi di «*bonus*», «*egregius*», «*venerabilis*», talvolta anche con più di uno di questi (1); pretendevano ugual trattamento dei giureconsulti, anzi uno di loro, Pietro di Bairo, scrisse al riguardo un apposito trattato (2), ed in realtà gli *Statuti* di Amedeo VIII concedevano agli uni e agli altri uguali privilegî, estensibili alle rispettive mogli e vedove (3), mentre a Vercelli godevano delle immunità concesse ai medici persino i loro fratelli (4). Ai medici erano spesso affidati dai Comuni incarichi di fiducia, come quello di esaminare i maestri delle scuole (5) od ispezionare le farmacie (6), e dai duchi di Savoia vediamo darsi alcune volte ai loro «fisici» ragguardevoli ufficî publici, ad esempio quello di «castellano» (7). Questo nome di «fisici» s'incontra spesso nei documenti: qualcuno ha creduto volesse indicare il professore di medicina (8), ed altri ha pensato invece che fosse preso nel secolo XIII per distinguere i medici che non esercitavano chirurgia da quelli che al bisogno la facevano anche da chirurgi (9). In realtà, troviamo molti «fisici» che non furono mai insegnanti, e vediamo pure accoppiate insieme nella stessa persona le qualità di «fisico» e di «cirogico» o «cerusico» (10); onde se la ipotesi che «fisico» indicasse medici non chirurgi può avere un lato di verità per quanto concerne l'origine del nome, pare d'altra parte piut-

---

(1) *Ibidem:* Bonaggiunta Giacomo; Cernera Dionigi; Ferrari Giovan Nicolò; Firenze (di) Antonio; Ferrari Raffaele; Frichignoni Giovanni; Valle (De) Giovanni, etc.

(2) Vedi *ad nomen*.

(3) Esenzione dei medici dal servizio militare a Casale, e *M. h. p.*, *L. m.*, I, 958.

(4) Mandelli, *Op. cit.*, III, 47-48.

(5) *Dizionario dei medici:* Fabriano (di) Antonio.

(6) *Ibidem:* Arena (De) Giovanni Antonio; Caccia Filippo.

(7) *Ibidem:* Berruti Michele; Confienza (di) Giacomino e Pantaleone; Podio (De) Bartolomeo.

(8) Mandelli, III, 45 seg.

(9) Sarti, *De claris archigymnasii bononiensis professoribus*, I, 409.

(10) *Dizionario dei medici*, *passim*, specialmente Ferrari Giovan Nicolò; Franceschino, etc.

tosto che valesse a distinguere il medico professionista dal medico puramente insegnante, il « *doctor* » o « *lector* », proprio al contrario dell' altra opinione suespressa. Ad ogni modo, il duca Filippo II di Savoia conduceva sempre con sè maestro Giacomino di Confienza, altri medici ducali erano mandati a studiare la maggiore o minore salubrità dei luoghi dove i principi sabaudi volevano recarsi a dimorare, e nel 1409, dovendo Giovan Giacomo di Monferrato condurre in moglie Giovanna di Savoia, sorella di Amedeo VIII, e temendosi — dopo l'esempio del matrimonio dell'altra sorella Bona con Lodovico di Acaia — ch'ella non fosse abile ad aver figli, fu destinato Pietro Rabalio ad una visita molto intima della sposa a guarentigia del fidanzato (1). Sebbene spesso levassero richiami pel tardato pagamento dello stipendio, alcuni medici poterono metter insieme tal fortuna da prestar denaro agli stessi Comuni da cui erano fermati (2), mentre altri, dopo aver vissuto un certo numero di anni fuori della città nativa, pensavano di tornarvi arricchiti a dimorarvi in pace e riposo negli anni della vecchiaia (3), ed altri ancora acquistavano beni stabili nei luoghi di lor ferma (4).

Quale stipendio avessero i medici dei marchesi di Saluzzo e di Monferrato, s'ignora. Presso i principi di Acaia e i conti, poi duchi, di Savoia, esso variò non poco secondo i tempi e le persone, e dato il continuo mutar di valore della moneta, la diversità di quelli non permette di stabilire un criterio del tutto sicuro. Presso gli Acaia, tuttavia, si va da un minimo di 40 fiorini all'anno ad un medio di 70 e ad un massimo di 100; presso il ramo comitale e ducale di Savoia, dallo stesso minimo a successivi medii di 70, 100, 200, 300, fino ad un massimo di 600, ed una volta a dirittura di 800 fiorini. A' medici dei conti e duchi di Savoia, dei principi di Acaia e dei marchesi di Monferrato, spesso toccavano inoltre grossi regali

(1) *Ibidem, ad nomina.*
(2) *Ibidem:* FRICHIGNONI GIOVANNI.
(3) *Ibidem:* CANDIA (di) PERINO; PODIO (DE) BARTOLOMEO.
(4) *Ibidem:* CANDIA (di) PERINO.

straordinari, ed anche le loro mogli ricevevano anella, collane ed altri gioielli: talvolta, persino le figlie erano in tutto od in parte dotate dalla munificenza di quei signori, o, piuttosto, dalla premura per coloro che ne avevano in mano la salute (1); senza dire dei lasciti, a volte cospicui, che venivano ad essi assegnati da' medesimi per testamento (2). Infine, sovente i medici principeschi erano anche stipendiati da qualche Comune, dandosi allora due casi. O si trattava del medico di un Comune che, per la fama in cui fosse venuto, meritava di essere chiamato a curare il Conte, il Marchese o il Duca, ricevendo quindi stipendio anche da questo, ed allora l'ufficio comunale restava in lui il principale; ovvero, al contrario, si trattava di un medico comitale, marchionale, ducale, cui il proprio signore voleva crescere l'onorario senza gravare maggiormente il proprio bilancio, e perciò ordinava fosse fermato da qualche Comune da lui dipendente, ed allora l'ufficio comunale era soltanto un accessorio, un' appàrenza che non rispondeva alla realtà. Si hanno esempî caratteristici nel Piemonte dei secoli XIV e XV così dell'un caso come dell'altro (3).

Certo, nonostante questa possibilità — si potrebbe dire questa prospettiva — di salire dall'ufficio di medico comunale a quello di medico principesco, la condizione dei « fisici » condotti da Comuni non era così lieta come quella dei « fisici » signorili: tuttavia, ad onta di qualche onere gravoso, non si può dire fosse cattiva e spregevole. Già si è detto della considerazione di cui godevano i medici anche presso i Comuni, e dei titoli che loro venivano dati dall'universale. Quanto al guadagno, esso era per vero meno diretto e meno facile, ma è difficile dire se fosse anche minore. Non si esclude che i medici prin-

(1) *Ibidem:* AIAZZA GIORGIO; AOSTA (di VAL D') BONIFACIO; BEALECIO BARTOLOMEO; CONFIENZA (di) GIACOMINO e PANTALEONE; SILIO PALMERIO; VERRUA (di) MICHELE, etc.

(2) *Ibidem:* ASCLERI SANTO; BARTOLOMEO; PALMERIO SILIO.

(3) *Ibidem:* CUSANO GIOVAN NICOLÒ; LETRA (DE) DIONIGI; BELLOCCHIO LUCHINO, etc.

cipeschi potessero professare anche a benefizio di privati, e ritrarne così altro lucro. Per alcuni, anzi, abbiamo in proposito espresse testimonianze, come per quelli ch'erano ad un tempo « condotti » da qualche Comune. Ma in genere; specialmente quando si trattava di fisici signorili stabili, essi dovevano seguir la persona del principe che li pagava, ed avevano poco agio ad attendere ad altre visite. Ben diverso il caso dei medici comunali. I proventi di questi erano infatti di due sorta. In primo luogo v'era lo stipendio o salario del Comune, stabilito per patto espresso nella « ferma », e variante, come quello dei medici signorili, secondo la località, il tempo e la persona. Lo stipendio minore è dato dal Comune di Chivasso ad Antonio Brioti che riceve solo 8 fiorini pel triennio 1393-1395; il maggiore, dal Comune d'Ivrea a Filippo Caccia, nel 1497, nella somma di 200 fiorini all'anno, e da quello di Moncalieri a Giovanni di Cerrione, nel 1496, in pari somma, aggiuntovi, come si usava talvolta, il fitto della casa di abitazione, e nel 1497, in ben 100 scudi d'oro del Sole. Fra questi termini estremi vi è molta varietà (1). In genere, si nota un aumento progressivo coll'avvicinarsi dei tempi moderni, ma è pure a tener conto che tale aumento coincide col deprezzamento della moneta. Oltre questo stipendio, i medici « condotti » ricevevano un onorario dagl'infermi di cui « visitassero le urine » ; nel che consisteva essenzialmente l'uffizio loro, essendo solo conseguenza della « visita delle urine » la prescrizione di farmachi e di un determinato regime di vita (2):

---

(1) Vedi in fondo al presente scritto la Tavola comparativa degli stipendi dei medici prima del 1500.

(2) *Dizionario dei medici:* PAVIA (da) GIOVAN PIETRO; SORESINA (di) TOMASO. A proposito di prescrizioni di farmachi o di regime determinato di vita, presenta speciale interesse un frammento di consulto medico della fine del secolo XIV o del principio del XV, che ho trovato recentemente nell'*Arch. Com. di Piner., Carte varie.* È sopra una pergamena orribilmente guasta, tantochè il frammento stesso è leggibile solo in parte. Ecco quanto sono riuscito a cavarne, rappresentando le lacune con puntini: « . . . . . malefarj possit, et malefatis eis, administretur butirus cum oleo amygdolarum dulcium vt fiat vnguentum, quo locus doloris, vt virga, simen et pyteon, quibus regiminibus adheretur vesica, jniungat, vt mi-

solo, per eccezione, il ricordato Giovanni di Cerrione, forse appunto a motivo del grosso assegno fattogli dal Comune, non doveva prender nulla dai malati. Quest'onorario delle visite era, del resto, assai diverso da un luogo all'altro, e da questo a quel medico. Nella maggior parte dei casi, non lo si vede fissato nella « condotta » : qualche volta si raccomanda solo al fisico « fermato » di curar gl'infermi « con zelo e con poca spesa di essi » (1); tal'altra, invece, si determina, o in

---

tigaliter (*sic*) dolor et lenior efficietur, quo facto, melius poterit esse remedium curatiuum, cum natura membri non erit sic vexata nec debilitata. Et poterit melius superesse ad resetacionem membri. Sequitur... ... siue explicare regimen curatiuum vlcerum vesice ac virge atque cura omnium vlcerum, licet principalis jntencio curatiua sit ex ..... cedunt hanc s. modificacio loci vlcerati a sordicie quod fit aliquando lauatiuis, aliquando abstersiuis, quando lauatiua non sufficiunt. quando igitur requira[tur multi]tudo sordiciei aut dificultas egressionis vrine cuique (?) caus[is].... etur enim multitudo sordicies opitulatus tunc tendendum est ad lauandum et ad umificandum illas vias et lauatiuis et abstersiuis, quod fieri [potest] dupliciter, aut medicinis jniectis per virge viam aut.... sed medicine que jniciuntur sunt multiplices, jnter quas multum requiratur lac caprinum ex eo quod in eo est virtus lauatiua cum seda-[tiua?]... ad [lauandum] jntenciones vlcerarum, et potest similiter lac purum [jnieci]... Alliud si queramus jntenciones alias vt... si velemus [gravius?] abstergi, aut zucħer si velemus lenius abstergi.... habere sic liberis ingressis possemus vti.... yreos si indigeamus abstergen... bona quantitas vt vondiqunque (*sic*) attingat... fiunt similiter et in alijs..... virge siue vescice sint vlcera et facere quod.... apud vlcera illa deco.... super dorso aut super ventre aut secundum aliquod..... medicamen bene..... melior fiat operacio, seu si contingat quod ve[scica?]... jllas... possemus...... assumere formam syrupi et si vellimus....... (*più linee illeggibili per corrosione*). Potest similiter collirium haberi jniec[endum] tale. R[ecipe] succi liquerie..... et fiat puluerem subtilissimum et vino sciptico non multum potenti in quo ebulieri... granus jmponatur quantitas... vt prius dictum est... et medicacionem fortem ex vino fiat ex decocione grani tam in aqua quam post for..... Sed pro jntrā sumpta per os hoc modo procedendum est. R[ecipe] eandem equine puluerem... lle et puluerem succi liquericie puluerem graminis panis infuse in vino cocto similiter obuisis et post puluerem... an et iij misce [cum] lacte caprimo quod..... (*nuova corrosione ampia*) Et sic cum Dei auxilio terminatur consilium preclarissimi... stratorum arcium siue et medicine doctoris magistri Johannis de Capitaneis de Vituduno ad ardorem vrine et ad vlcera vescice ». Nonostante le lacune, ad un medico non è difficile intendere il senso del consulto.

(1) *Dizionario dei medici:* LEYRA (DE) DIONIGI.

generale per qualsiasi malato (1), o in particolare secondochè si tratti di malati fuori o dentro le mura, con doppio onorario nel primo caso (2), od ancora avuto riguardo alle diverse categorie di persone distinte in base dell'estimo, maggiore quindi pei più ricchi, minore pei meno (3).

Le visite si facevano dal medico del Comune o nella propria casa od in farmacia (4), ovvero anche, quand'era necessario, in casa dell'infermo, del che stabilivasi talvolta obbligo tassativo nel contratto di ferma (5), come pure di curar gl'infermi di qualsiasi condizione, non soltanto i più agiati (6). La durata della ferma stessa era varia: sovente scadeva di anno in anno, ma abbiamo esempî anche di « condotta » per due, tre, cinque, sei e persino dieci anni (7). Nelle « ferme » superiori ad un anno, il Comune si riserbava talvolta la facoltà di licenziare il medico di tre in tre mesi (8), ed anche in quelle annuali voleva in qualche circostanza poter diffidare mensilmente il « condotto » (9). Dal canto loro, i medici non esitavano a minacciare di partirsi se non era pagato, od anche aumentato, lo stipendio; onde si conveniva espressamente nelle ferme che il « condotto » da un Comune non potesse « fermarsi » presso un altro durante la « condotta » medesima senz'avvertire almeno due o tre mesi prima i rettori del Comune suddetto, o chi per essi, e le « ferme » si munivano solennemente di sigillo per dar loro il massimo valore (10). La con-

---

(1) *Ibidem:* Caccia Filippo: ad Ivrea, 1497, 1 grosso per ogni malato.

(2) *Ibidem:* Milano (da) Stefano: ad Ivrea 1418, 2 grossi in città, 4 nel territorio.

(3) *Ibidem:* Soresina (di) Tomaso: a Bra, 1453, rispettivamente 2 grossi, 1 e 1/2 ed 1.

(4) *Ibidem:* Ferrari Raffaele.

(5) *Ibidem:* Cerrione (di) Giovanni.

(6) *Ibidem:* Caccia Filippo; Cerrione (di) Giovanni; Soresina (di) Tomaso.

(7) *Ibidem:* Arena (De) Giovanni; Caccia Filippo; Cerrione (di) Giovanni; Cusano Antonio; Ferrari Raffaele; Firenze (di) Antonio, etc.

(8) *Ibidem:* Cerrione (di) Giovanni.

(9) *Ibidem:* Soresina (di) Tomaso.

(10) *Ibidem:* Cerrione (di) Giovanni; Ferrari Raffaele; Cusano Antonio.

dizione più gravosa pei medici comunali era l'obbligo strettissimo di residenza, con divieto di allontanarsi da quella senza licenza speciale. Sifatto obbligo e divieto erano spesso assoluti: alcune volte, però, nel contratto di «ferma» si stabiliva che il medico «condotto» avrebbe potuto restare assente un certo numero di giorni per andare al proprio paese a curare i suoi interessi, sopratutto in occasione di feste, oppure alle epoche della seminagione, vendemmia, potatura delle viti. Di regola, tuttavia, anche in questo caso il medico non poteva assentarsi senz'aver ottenuto il permesso delle autorità comunali e, talvolta, degli ammalati gravi, e persino col dovere di provvedere a proprie spese le medicine necessarie a tutti gl'infermi, prima di partire, sotto gravi penalità pecuniarie ritenibili sul suo stipendio (1). Quando un Comune «fermava» più di un medico, la facoltà, già così limitata, di assentarsi, non poteva esercitarsi che da un solo per volta (2); e se concedevasi di recarsi a visitar ammalati fuori del Comune stesso pur di tornare in giornata o di non rimaner lontano più di una notte (3), era in ogni caso obbligo del medico di rientrare immediatamente appena fosse avvertito esservi malati gravi nel Comune da cui era «condotto» (4).

Nel Medio Evo e nel Rinascimento, sopratutto nei secoli XIV e XV, erano in Piemonte continue le malattie infettive e le contagiose, tutte designate comunemente col nome generico di «pestilenza»: si può dire che non passava anno senza che qualche luogo, quando non tutto il paese, avesse a lamentare il travaglio di sifatte malattie, con tutto lo strascico della rottura dei rapporti, isolamenti, guardie alle porte degli altri luoghi, «bollette» di provenienza da luogo infetto, ecc. (5).

---

(1) *Ibidem:* ARENA (DE) GIOVAN ANTONIO; CACCIA FILIPPO; CONFIENZA (da) PANTALEONE; MILANO (da) STEFANO; PAVIA (da) GIOVAN PIETRO; RABALIO PIETRO; SORESINA (di) TOMASO.

(2) *Ibidem:* PAVIA (da) GIOVAN PIETRO.

(3) *Ibidem:* CONFIENZA (da) PANTALEONE; MILANO (da) STEFANO.

(4) *Ibidem:* CACCIA FILIPPO, etc. Cfr. oltre, p. 27, n. 2.

(5) Vedi in proposito le mie opere *Storia del Piemonte nella prima metà del secolo XIV*, Torino, Bocca, 1894; *L'età del Conte Verde in*

Al manifestarsi della «pestilenza» in una terra, incominciava tosto l'esodo degli abitanti: i governanti della medesima, secondo il coraggio personale, tenevano testa al male ed alla paura finchè era loro possibile, poi fuggivano anch'essi. Il curioso si è che i medici facevano altrettanto, e per quanto si legga spesso negli atti dei consigli comunali «farsi ricerca di un buon medico a cagione del morbo», ossia della «pestilenza», nelle «ferme» si pattuiva soltanto che non dovessero partirsi dal luogo finchè non ne fosse partita la maggior parte degli abitanti, od al più, di curare anzi nel frattempo gli appestati (1), ovvero anche di recarsi a prestar le proprie cure ai borghesi del Comune «conducente» dove si fossero ritirati fuggendo (2). Era molto se per assistere gl'infermi di «morbo» si stipendiavano a volte alcune vecchie (3). Provvedimento certo più ragionevole, sebbene dettato piuttosto da paura che da principî di retto ordine publico, quello che incontriamo almeno una volta a Chieri, nel secolo XV: dovessero i medici denunziare agli ufficiali del Comune gli appestati, non nascondere per falsa pietà o per lucro la natura del loro male (4). Del resto, si giudicava così meritorio ed eccezionale in un medico il curare gl'infermi di «pestilenza», che a Torino, nel 1421, fu fatto un dono straordinario al fisico Gaspare Barbero che aveva coraggiosamente visitato gli appestati della città (5).

Una delle ragioni dell'inferiorità della condizione dei medici comunali rispetto a quella dei medici principeschi stava essenzialmente nella lentezza e nel travaglio della riscossione dei proprii onorarî così publici come privati. Costretti a

---

Piemonte, Torino, Stamperia Reale, 1895; *Gli ultimi principi di Acaia e il Piemonte dal 1383 al 1407* (in corso di stampa) e principalmente i tre volumi publicati dello *Stato sabaudo da Amedeo VIII ad Emanuel Filiberto*.

(1) *Dizionario dei Medici:* FERRARI RAFFAELE; FRICHIGNONI GIOVANNI.

(2) *Ibidem:* ARENA (DE) GIOVANNI; CACCIA FILIPPO.

(3) *Ibidem:* CORRADO.

(4) *Ibidem:* FERRARI RAFFAELE.

(5) *Ibidem, ad nomen.*

chiedere ripetutamente ai Comuni il saldo del loro stipendio, o talvolta anche solo qualche acconto (1), perfino con minaccia di romper la « ferma », stentavano ben più a farsi pagare dai privati, talchè li vediamo domandar speciali guarentigie a quelli (2) e ricusare a questi di scriver le ricette prima di essere soddisfatti, con molto scandalo, certo, ma non senza alcuna buona ragione (3). Di qui lagnanze nei cittadini, discussioni nei Consigli, pettegolezzi senza fine, che si aggiungevano alle gelosie dei medici fra loro ed alle questioni e risse coi farmacisti e coi barbieri (4).

Si è già detto come chirurgia e medicina fossero considerate come professioni distinte, e la prima assai men nobile della seconda, sebbene si accogliessero sovente nella stessa persona. La chirurgia era spesso esercitata dai barbieri, perciò talvolta privilegiati anch'essi di franchigie ed esenzioni (5) e considerati dal volgo, ed un po' anche dai publici ufficiali, nonostante il disprezzo dei medici verso di essi, e nonostante il loro umore pettegolo e rissoso (6). È curioso trovar già in

---

(1) *Ibidem, passim.*

(2) *Ibidem:* Cusano Antonio.

(3) *Ibidem:* Bonaggiunta Giacomo.

(4) *Ibidem:* Bertrando; Bonaggiunta Giacomo; Ognibene Bertramino; Ferrari Giovan Nicolò.

(5) Girardo Ferrari, di Castellazzo, « barbitonsor et scriptor », è ricevuto cittadino di Asti e fatto esente per dieci anni da ogni carico, « exceptis excufiis », il 16 marzo 1470 (*Arch. Com. d'Asti, Ord.*, vol. II, f. 18 *v.*).

(6) Giovanni Chevalier, barbiere savoiardo, nel periodo 1391-394 colpisce con un colpo di lancetta al naso il medico Bertrando (v. *ad nomen*). Il 5 giugno 1439, Petrino di Francesco, barbiere in Chieri, è accettato in protezione del Comune, « attento quod minatur quotidie ab alijs barbitonsoribus ». Nondimeno, poco dopo, il 28 dicembre stesso anno, egli si lamenta di un « eccesso » contro la sua persona, e chiede energici provvedimenti (*Arch. Com. di Chieri, Convoc.*, vol. LVI, ff. 61 *r.*, 110 *r.*). Un altro Ferrari, Giacomino, di Novara, pur egli barbiere, è ricevuto abitante di Chieri verso il 1425 (*Arch. Com. di Chieri, l. c.*, vol. XLIX, f. 81 *r.*). E pure in Chieri il « barbitonsor » Giacomo Morroni chiedeva il 27 dicembre 1436 si riattasse la via dinanzi alla sua casa (*ibidem*, vol. LIV, f. 56 *r.*). Il 15 aprile 1472 erano barbieri in Moncalieri Vincenzo Garono o Garrone, Sebastiano Chanzono, Simonetta della Rua, Antonio

pieno Quattrocento qualche chirurgo specialista, come l'oculista Giacomo Valenziano nel 1450 (1). Abbiamo anche dei veterinari in Giordanino Pepo ed in Mermet « marescalco »; ed un ostetrico, od una levatrice, in Genta della Sarda (2).

---

di Somano, Airino di Pinerolo e Giovanni Albi di Alasor. Il primo di questi barbieri moncalieresi era probabilmente al servizio del Comune, quasi chirurgo, giacchè in data 30 gennaio 1483 rilasciava quitanza al medesimo di fiorini 13, grossi 9 (*Arch. Com. di Monc.*, *Perg. e carte varie*). E certo al servizio del Comune moncalierese erano il 3 marzo 1451 i barbieri Colino de' Limieri, Bartolomeo d'Egle e Tomaso di Piobesi, il primo anzi almeno dal luglio 1427 (*Arch. Com. di Monc.*, *Ord.*, voll. XXI, f. 284*v.*, e XXIV, f. 105*r.*). Molto curioso il seguente documento dell'*Arch. Com. di Caramagna*, *Ordin.*, vol. I, f. 23*r.*: (17 gennaio 1420) « In pleno et generali conscilio comunis et hominum Caramagne, jn quo conscilio erant plus quam due partes dictorum consciliariorum, et cum auctoritate domini Benentini [de Blandrate] ex dominis dicti loci, statutum fuit et ordinatum quod per comune detur auxilium barberio Carmagnolie florenos quinque ut ematur teissa una lignarum et habeatur coperta una lecti si jndiget. Jtem statutum et ordinatum fuit de beneplacito quo supra quod nulla persona de Caramagna non pos[s]it se facere radere in loco Caramagne nixi barberio predicto, et si faceret se radere alteri persone, tantum teneatur solvere dicto barberio secundum solucionem aliorum de villa, excepto tamen quod quilibet poset (*sic*) se facere radere illi vel illis de domo sua absque soluctione alicuius persone. Jtem promixit dictus barberius stare et commorari in loco Caramagne per unum annum et ibidem servire bene et diligenter suo posse cuilibet persone jndigenti de ipso secundum quod pepigerit cum ipso de barberia vel de medicamentis aut vulneribus; et si esset in Summarippa, Raconisio vel Sinfredo pro medicamento aliquorum jnfirmorum, sicut casus accidit, et aliquis de loco Caramagne jndigeret de dicto barberio, quod venire teneatur de presenti et superesse dicto jndigenti, et non dimitere eum pro aliquo foresterio, quia sic promixit ». E nello stesso luogo, l'8 aprile 1441 (*Ordin.*, vol. II, f. 165*r.*): « Ordinatum fuit quod Vercellonus barberius sit obligatus ad flebotomandum et ad eradicandos dentes quibus erit necesse, sine aliqua solucione; et si recussaret, quod nichil habere debeat de suprascriptis florenis v ». Sui barbieri dei principi di Acaia, SARACENO, *Regesto dei principi di Acaia*, 184 segg. Uno di essi, nel 1395, « flebotomavit », cioè salassò il Principe « et totam eius familiam ». Sui barbieri favoriti di Anna di Cipro, vedi *Lo Stato Sabaudo*, I, 7.

(1) *Dizionario dei medici, ad nomen.*

(2) *Ibidem*, *ad nomina*. Può essere interessante per la storia delle condizioni della medicina in Piemonte la notizia che si ricava da un processo d'infanticidio del 1352, a Pinerolo. L'imputata, certa Genissa — nome abbastanza acconcio alla sua condotta, ma veramente nome, non sopranome — da principio negava. Allora « dominus judex precipit Cecilie

Una medichessa nel Ducento, seppur non si tratta di una ciarlatana o di una settimina, è probabilmente un equivoco (1).

A Nizza marittima, fin dal tempo della dominazione provenzale, uno *Statuto* aveva proibito ai medici di far società coi farmacisti (*apothecarii*) (2). Siccome, per altro, anche senza esistere una vera e propria società fra essi, poteva un medico favorire un farmacista a preferenza di un altro mediante qualche compenso, così nelle « ferme » di « fisici » da parte di Comuni è spesso tassativamente proibito al medico « fermato » di indirizzare gl'infermi piuttosto ad una farmacia che ad un'altra, tranne quando, nelle visite ufficiali fatte da esso medico d'incarico del Comune stesso, trovi sfornita una « spezieria » od « *apotheca* » dei farmachi necessarî (3). I medici, invero, dovevano esercitare una vigilanza sulle farmacie, ed a loro richiesta i Consigli comunali provvedevano riguardo alle medesime, come vediamo accadere in Asti il 5 giugno 1471 (4) e poi da capo il 9 febbraio 1480, quando lo studio della questione fu deferito ad una commissione (5) con inca-

---

uxori Girardi et Jachete, testibus, quatenus dictam Genixiam tenerent per mammillas ut si ad mammillas habere lac, que jurent dicere veritatem. Que quidem Jacheta et Jacheta (*sic*) responderunt eorum juramento quod ipsa habebat lac in mammillis ». La constatazione fu fatta seduta stante, in mezzo di un interrogatorio (*Arch. Com. di Piner.*, *Reg. Curia*, Mazzo IV, fasc. XX).

(1) *Ibidem:* Ghilietta.

(2) *M. h. p.*, *L. m.*, I, 180.

(3) *Dizionario dei medici:* Arena (De) Giovanni; Caccia Filippo; Rabalio Pietro, etc.

(4) *Arch. Com. di Asti, Ord.*, vol. II, f. 63 *r*: « Prefati dominj sapientes, audita propositione et allegacione facta ibidem per dominos phisicos huius civitatis circa factum aromatariorum et speciariorum, ordinavit quod fiat posta legenda in Consilio generali, ut ipsum Consilium circa ea cum dipendentibus et connexis provideat, deliberet et ordinet prout sibi videbitur ».

(5) *Ibidem*, vol. IV, f. 2: « Eciam super provisione fienda quod aromatarij et seu (*sic*) speciarij habentes drogas et componentes medicinas, ipsas drogas habeant et teneant bonas et sufficientes, et eorum composiciones ita bonas et bene ordinatas faciant et componant quod jnfirmi et qui de eis habere et emere voluerint, effectum sanitatis consequi possint et de et pro hijs iuste querellarj non valeant; et ut melius circha premissa

rico di riferire — e riferì — due giorni dopo, senza che sappiasi però a quale conclusione siasi da ultimo venuto (1). Una vera e propria legge, invece, sull'esercizio della medicina e della farmacia, abbiamo nelle disposizioni emanate dal Consiglio comunale di Pinerolo il 21 febbraio 1396, durature per un anno. In virtù di esse veniva severamente proibito a qualsiasi abitante di Pinerolo di somministrar medicine, dar consigli medici o far checchè altro pertinente all'ufficio di « fisico », se non fosse medico vero e proprio, fatta eccezione solo per un tal Giacomo di Budico (2); ai farmacisti, poi, era esteso il divieto, come pure di non vendere medicinali non prescritti da medici; il tutto sotto pena di dieci lire a' contravventori, e facoltà a ciascuno di accusare (3).

---

cum dependentibus, emergentibus et connexis ab eis melius provideatur, ordinaverunt quod die veneris proxime ventura jtterum ipsi domini sapientes ad invicem congregentur et ibidem habeantur spect. dominus Johannes Antonius de Ferrarijs, artium et medicine doctor, Andreas Squarcinus et Bartholemeus Bichus, aromatarij, cum quibus de et pro premissis conferre et participare possint, eciam quod videantur statuta super quo ad medicos et aromatarios disponentia et quedam alia statuta et ordinamenta facta per alias ellectos et comunitatem licet itterum non fuerint approbata et seu confirmata ».

(1) *Ibidem*, f. 3v: « Suprascripti et domini sapientes et sindici... convocati et congregati, ut supra, predictis duabus de causis, quo ad dominos medicos et aromatarios ibidem fuerunt convocati prefatus dominus Johannes Antonius et eciam dominus Jacobus Bonaiuncta et dominus Johannes Nicholaus de Felizano et eciam Bartholomeus Bichus, cum quibus ipsi domini sapientes collocuum (*sic*) habuerunt et participauerunt de provisione fienda circa composicionem medicinarum et quod aromatarij et speciarij habeant et teneant drogas bonas et sufficientes; qui domini medici pecierunt copiam statutorum, de quibus supra, ut illa videre possint et examinare et deinde mature deliberare, offerentes se paratos circha premissa quicquid boni poterint pro bono et comodo personarum et civium huius civitatis et tocius reipublice ».

(2) « Quod nulla persona de Pynarolio, nec ibi habitans, seu que habitaverit in futurum, audeat intromittere aliquo modo, palam nec occulte, de dando aliquam medicinam per eos, nec consilium medicinale, nec officium medicorum exercere, nisi sit medicus expertus et doctus in scientia phisicalli, excepto Jacobo de Budico dumtaxat; nec orinas aliquas videre, nec recetas ordinare aliquas pro infirmis a se ipso, nisi hoc fuerit sibi ordinatum per medicum spertum in phisica et vel (*sic*) in cirorgia ».

(3) *Arch. Com. di Piner.*, *Atti Cons.*, vol. IV, fasc. I, ff. 95-96. Cfr. il mio scritto *Pinerolo e i suoi recenti storici*, 24 *n*, Pinerolo, Tipografia Sociale, 1893.

Del resto gli «*aromatarii*» od «*apothecarii*» o «*speciarii*», com'erano variamente chiamati, quantunque qualche volta fossero piuttosto semplici droghieri (1) ed anche pizzicagnoli (2), anzichè veri e proprii farmacisti, formavano una classe di persone molto stimate, tra cui fu il cronista astese Guglielmo Ventura (3), come in Toscana all'arte degli «speziali» era stato ascritto Dante. Le loro botteghe (*apothecae*) erano luogo di ritrovo: ivi non solo i medici visitavano spesso gl'infermi (4), ma riunivasi a volte anche il Consiglio del Comune (5); e tanta influenza avevano essi presso il governo centrale che nel 1405 il principe Lodovico di Acaia intervenne personalmente per far pagare dal Comune di Moncalieri il dovuto ad Onofrio de Triescho, «*apoticario*», e comandò il 1 dicembre al castellano del luogo di tener arrestata la Credenza finchè il conto di quel farmacista non fosse saldato (6).

Tale la condizione dei medici in Piemonte prima dell'anno 1500. Se ci volgiamo ora a ricercare quali fossero le condizioni della medicina e delle scienze naturali, in genere, vediamo che non differivano molto da quelle del rimanente d'Italia. Pochi scrittori di cose mediche e naturali ebbe il Piemonte nel Medio Evo e nel Rinascimento, e questi pochi non di primissima importanza. Restituito alla Francia anzichè arrogato a Cavaglià il celebre Guidone de Cauliaco, la sua capitale *Anathomia* non appartiene più in nessun modo alle regioni subalpine; e troppo lieve argomento per connettere a queste il *De intentionibus secundis* — d'altronde più filosofico che scientifico — di Mayno de' Mayneri è l'averlo scritto — a Parigi, si noti — ad istanza di Tomaso II di

---

(1) *Arch. Camer. di Tor.*, *Conto Tes. gen. Sav*, *passim.*

(2) SARACENO, *Reg.*, 161.

(3) Sul Ventura mi si permetta di rimandare ad altro apposito lavoro, cui attendo da lungo tempo.

(4) *Dizionario dei medici*, *passim.*

(5) Così a Chambéry, il 13 maggio 1426, nell' «apotheca» di Giorgio de Audacio, per l'elezione di un medico (GUILLAND et RABUT, *Les méd. en Sav.*, 22).

(6) *Arch. Com. di Monc.*, *Ord.*, vol. XVII. f. 214*v*.

Saluzzo. Anche le opere di Antonio Gaynerio, Guaynerio o Guarnerio, rappresentano piuttosto la medicina lombarda che la piemontese: tuttavia alcuni casi furono da lui studiati in Piemonte ed in Savoia, ed è a rilevare come sia forse stato il primo a fermare la sua attenzione ed a scrivere un libro sulle acque minerali di Acqui e sulle proprietà terapeutiche di quelle terme. E filosofica ed astronomica, non già medica, è l'*Utilis expositio* di Francesco De Bobio sui libri aristotelici *De coelo et mundo.* Posteriore al 1500 è la più parte delle opere mediche di Sinforiano Champier, del resto di scarso valore scientifico; e forse non anteriore di molto al 1506, anno in cui fu stampata, la *Practica uberrima* di Marco di Gattinara, ancor essa d'altronde, come gli scritti del Gaynerio, rispecchiante piuttosto la coltura medica di Pavia, al cui Studio apparteneva egli come lettore. Le sole opere di medicina e scienze naturali, pertanto, che abbiano davvero qualche importanza, sono nel Piemonte del Rinascimento il *Novum ac perutile opusculum de pestilentia et de curatione eiusdem per utriusque regimen*, *praeservativum scilicet et curativum*, e il *De medendis humani corporis malis Enchiridion*, *vulgo « Veni-mecum » dictum*, di Pietro di Bairo, ch'ebbero entrambi l'onore di molte ristampe, dopo le prime edizioni di Torino, 1507 e 1513; le *Bine questiones in medicina*, *una videlicet theoricalis an detur aequale ad pondus in complexione*, *altera vero practica an syropus acetosus simplex conveniat in pleuresi*, di Bernardo Gagliardi, pur esse stampate a Torino la prima volta nel 1528; e, anteriormente al 1500, la *Summa lacticiniorum* e il *Pillularium* di Pantaleone da Confienza, il *Limen apothecarium* di Quilico de Augustis e, finalmente, nel secolo XIV, il *De sanitatis custodia* di un certo Giacomo (1). Come si vede, le opere più importanti e più antiche sono a preferenza di farmaceutica e di igiene, il che non è senza significato per il carattere generale, così essenzialmente pratico, della nostra

(1) *Dizionario dei medici, ad nomina.*

coltura; al qual proposito vuolsi anzi notare come l'igiene fosse non solo apprezzata teoricamente nel Piemonte del Medio Evo e del Rinascimento, ma si avesse gran cura di osservarne e farne osservare le regole per quanto concerne la vita publica delle regioni subalpine a quel tempo.

I provvedimenti igienici dell'autorità publica in Piemonte prima dell'anno 1500 miravano essenzialmente a tre scopi: assicurare la sanità del vitto, tener puliti i luoghi publici, rimuovere qualsiasi altra causa d'infezione. Ad assicurare la sanità del vitto, si vietava negli antichi *Statuti* di Casale di vender carne di maiale da Pasqua a San Michele (29 settembre), cioè durante i mesi più caldi dell'anno (1), ed in quelli di Torino del 1360 di « inflare nec farcire carnes », cioè di gonfiarle di vento o cacciarvi dentro sostanze estranee per farle pesare di più; divieto singolare, il quale mostra come le frodi commerciali siano cosa vecchia, e così pure quelle nocive alla salute. Parimenti, nei medesimi *Statuti* torinesi del 1360 è proibito di vendere nelle « beccherie » carne di animali morti di malattia; e perchè la proibizione riuscisse efficace, e fossero men facili gli inganni, si aggiunge l'altra di non condurre al « macello » se non bestie vive e sane, e di scuoiarle altrove che nelle beccherie stesse, dove tuttavia non si doveva sparger sangue (2). Quest'ultima disposizione induce a credere che esistessero fin d'allora speciali ammazzatoi, dove si uccidevano gli animali e se ne faceva colare tutto il sangue, portandoli quindi interi, colla pelle, nelle « beccherie » sopradette; il che trova conferma anche in un *Ordinato* consigliare d'Asti del 20 settembre 1482, che vuole si ammazzino gli animali fuori della città stante il gran caldo (3). In Asti, nel Quattrocento, i beccai — i quali formavano dovunque una corporazione potente (4) — davano luogo a

(1) *Stat. Casalis*, in *M. h. p.*, *L. m.*, I, 1013.
(2) *Stat. Taur.*, *ibidem*, 678-680.
(3) *Arch. Com. d'Asti*, *Ord.*, vol. IV, f. 59*v*.
(4) *Arch. Com. di Tor.*, *Ord.*, *passim*; *Arch. Com. d'Ivrea*, *Ord.*, *passim*; *Arch. Com. di Piner.*, *Ord.*, *passim*, e, in genere, tutti gli archivi dei Comuni subalpini che conservano le deliberazioni consigliari medievali.

molte e frequenti lagnanze per le cattive qualità delle carni da loro vendute, talchè i medici dovettero più di una volta provocare misure dai Consigli del Comune (1); e la stessa cosa accadeva pure in Ivrea ed in altre terre. Anche la vendita dei pesci era soggetta a vigilanza da parte dell'autorità publica a guarentigia dell'igiene; epperò essendo in Asti accaduto che alcuni ammalassero per certi « pesci falsi » da loro mangiati, si dispose il 18 giugno 1484 che a' « ritagliatori » ossia « pizzicagnoli » fosse proibito di venderne ulteriormente (2). Così, finalmente, il 21 agosto dello stesso anno, un'altra deliberazione del Consiglio astese dei savî provvedeva a che il pane vendibile in piazza fosse di buona qualità e non troppo caro (3), ed il 7 maggio 1487 si estendeva la sorveglianza anche al commercio della frutta, presa occasione da un regolamento di polizia sui banchi e sulle tende delle piazze della città (4).

Prescritta dovunque la nettezza delle vie, gli antichi *Statuti* d'Ivrea vietavano di gettarvi o lasciarvi letame od altre immondizie (5); ciascuno era in obbligo di tener spazzata la strada nel tratto fronteggiato dalla propria casa, e l'ineseguzione di questo dovere era effettivamente punita di grave multa (6). N'era conseguenza il divieto di tener porcili e

(1) *Arch. Com. d'Asti*, *Ord.*, voll. IV, f. 12*v*.; VI, 47*v*.

(2) *Ibidem*, vol. VI, f. 41: « Item quod pro parte dicti domini vicarij precipiatur retaglatoribus ne emant nec vendant pisces aliquos falsos in hac civitate, attento maxime quod hijs diebus proximis preteritis venditi fuerunt certi pisces falsi et non boni, ex quibus quamplures, qui de eis comederunt, jnfirmi restarunt ».

(3) *Ibidem*, vol. VI, f. 43*r*.

(4) *Ibidem*, vol. VII, f. 7*r*: Giacomo Pelletta, Bartolomeo Layolo, Bernardo Allione e Andrea Bergagna, eletti « ad providendum circa panterias (« *pantalere* ») et tendas et tabulos, que et qui tenentur super plateis, et ad colocandum personas, que stant super plateas, tam homines, quam feminas, *et ad faciendum provisiones circa venditionem fructuum* et aliorum similium ».

(5) *M. h. p.*, *L. m.*, I, 1231.

(6) *Arch. Camer. di Tor.*, *Conto Castell. Ivrea*, 1390-1392: Giovannina, moglie di Corrado, marescalco, e Bongiovanni, suo figlio, sono costretti a pagare 10 soldi imperiali « pro via turpi et leamo ante eorum domus ».

bestie per le vie, capre nell'interno della città (1): — divieto che ha riscontro in uno degli *Statuti* di Torino del 1360 (2), dai quali è pure sancita una pena a chi getti letame, paglia, detriti o scolatizî sulla piazza del mercato o per le vie (3), è proibito di « stercorizzare » e spandere orina ed altre cose sporche dalle finestre (4), e si nomina infine per tutto ciò un apposito accusatore (5). Così parimenti era stabilito in molti altri Comuni subalpini, e le disposizioni cadute in dissuetudine, od almeno non rigorosamente osservate, erano tratto tratto rinfrescate da nuove deliberazioni dell'autorità publica, come l'ingiunzione a ciascuno di tener pulita la strada dinanzi alla propria casa, rinnovata in Chivasso il 3 agosto 1498 (6). E probabilmente appunto perchè spazzini naturali delle vie, venivano dalla legge protetti i colombi, ed il 9 luglio 1390 proibivasi a Pinerolo di pigliarli od ucciderli, sotto pena di cinque soldi per ogni colombo (7).

A rimuovere ogni altro pericolo, ogni altra causa d'infezione, non si ponevano soltanto guardie alle porte per impedir l'ingresso di chiunque venisse da luogo sospetto di « morbo », come già si è avuto a dire, nè si bruciavano soltanto le case dei morti di pestilenza, indennizzandone i proprietarî (8), o si ordinava la ricerca dei lebbrosi e la loro separazione dal consorzio civile (9). Si provvedeva anche a far tener chiuse od

(1) *M. h. p., L. m.*, I, 1233-34.

(2) *Ibidem*, 700.

(3) *Ibidem*, 672: « De poena illius personae, quae imponeret leamen, paleam, burdicium sive excolicium domus in mercatum, vel vias publicas ». Cfr. 678: « Item quod nulla buelleria, seu alia persona, ponat busas sive stercora bovinarum bestiarum in via publica vel subtus bancham, quae sit vel respondat in via publica, vel in duria stratae, sub pena denariorum duodecim pro qualibet vice ».

(4) *Ibidem*, 725.

(5) *Ibidem*, 673.

(6) *Arch. Com. di Chiv.*, *Reform.*, vol. VI, fasc. V, f. 49 *r*.

(7) *Arch. Com. di Piner.*, *Atti Cons.*, vol. III, fasc. II, ff. 111 *v*., 118 *v*.

(8) *Arch. Com. di Tor.*, *Ord.*, vol. LXXVIII, f. 71: 23 novembre 1461: Elezione di maestri a determinare il prezzo della casa dei fratelli Ferreri, arsa per cagione del « morbo » a fine di poter risarcir questi del danno.

(9) *M. h. p., L. m.*, I, 1160.

almeno coperte le latrine (1) e le « rittane » (2); si proibiva di stender panni sui balconi (3); si divietava di gettar nelle vie acque di qualsiasi tintura (4). Ai pellicciai ed ai calzolai fu ingiunto severamente di non iscarnar pelli e di non tener depositi di moltizio, o detriti putridi di conceria, nel centro delle terre (5), anzi ripetutamente si decretò che le tintorie e le concerie stesse dovessero venir allontanate dai luoghi più frequentati (6). Ma sopratutto era rivolta l'attenzione alle acque, riconosciute dunque in Piemonte fin dal Medio Evo e dal Rinascimento come tramite frequentissimo d'infezione morbosa. Di qui la grande cura di tener puliti i fossati (7), dove uno *Statuto* di Casale proibiva tassativamente di gettar bestie morte (8); di qui infine il divieto di lavar panni nelle fontane delle ville (9) e pelli in qualsiasi acqua lambente le loro mura o discorrente entro di esse (10), od anche di gettarvi erbe o stendere panni sulle rive di esse (11). Da queste saggie disposizioni dell'autorità publica si scorge, meglio ancora che dai libri, lo stato delle cognizioni igieniche subalpine prima dell'anno 1500.

(1) *Ibidem,* 1021, 1232.

(2) *Ibidem,* 725, 1021.

(3) *Arch. Com. di Chieri, Reform.*, vol. VI, fasc. VI, f. 24 *v.*

(4) *M. h. p., L. m.*, I, 700.

(5) *Ibidem,* 1033: « De pilizariis et caligariis non debentibus excarnare aliquae pelles nec etiam moticium seu afaytum fetens in platea nec per quatuor domos ab ipsa platea, scilicet Comunis, prope » (*Stat. Casalis*). Cfr. anche *Stat. Epor.*, *ibidem*, 1231 e 1317.

(6) *Arch. Com. di Chieri, Convoc.*, vol. LIII, f. 77 (29 agosto 1435); *Arch. Com. di Tor.*, *Ord.*, LXXIX, f. 102 (17 febbraio 1469).

(7) *M. h. p., L. m.*, I, 1076-77. Cfr. le mie *Ricerche e studi sulla Storia di Bra,* I e II, *passim*, Bra, Racca, 1892 e 1894.

(8) *M. h. p., L. m.*, I, 1005.

(9) *Arch. Com. di Piner., Atti cons.*, vol. IV, fasc. II, f. 37 *v.* (14 marzo 1398); *Arch. Com. di Caram., Ordin.*, vol. II, f. 17 *v.*

(10) *M. h. p., L. m.*, I, 700.

(11) *Arch. Com. di Caram. Ordin.*, vol. I, f. 25 *r.*

TAVOLA COMPARATIVA
degli stipendi dei medici condotti in Piemonte prima dell'anno 1500.

Nome	Stipendio	Anno	Luogo	Osservazioni
Anonimo da Confienza (1)	48 fiorini	1380	Vercelli	(1) Forse anche lettore nello Studio.
Brioti Antonio . . .	8 » (2)	1393-1395	Chivasso	(2) Per l'intero triennio.
Mortara (di) Francesco	20 »	1403	Moncalieri	
Leyra o Lyra (De) Dionigi	40 » (3)	1406	Chambèry	(3) Raccomandazione di curare « con poca spesa ».
Novara (di) Andrea .	32 »	1411	Ivrea	
Cusano Antonio . . .	100 »	1414	Torino	
Bellocchio Luchino . .	70 »	1417	Savigliano	
Concorezzo (di) Giovanni	70 »	1417	Torino	
Milano (da) Stefano .	25 » (4)	1418	Ivrea	(4) Da ogni malato, 2 grossi nella città, 4 fuori.
Iacot Isacco	18 »	1417-1426	Chambèry	
Frichignoni Giovanni .	40 »	1425	Moncalieri	
— —	45 »	1431	Moncalieri	
Lamyrolla Gaspare . .	100 »	1431	Chambèry	
Aroba Bartolomeo . .	40 »	1435	Chivasso	
Ferrari Raffaele (5) . .	60 »	1437	Chieri	(5) Nel 1439 ha inoltre il fitto della casa.
Maillard Bartolomeo .	50 »	1442	Chambèry	
Firenze (da) Antonio .	20 »	1437-1455	Savigliano	
Confienza (da) Pantaleone	25 » (6)	1452	Torino	(6) Compresa la « lettura ».
Antonino	20 »	1453	Torino	
Soresina (di) Tomaso .	20 » (7)	1453	Bra	(7) Dai malati più ricchi, 2 grossi per visita, dai mediocri 1 e $^1/_2$, dai men ricchi, 1 grosso.
Arena (De) Giovan Antonio	90 »	1454	Chivasso	
Bealerio Bartolomeo .	100 »	1466-1468	Pinerolo	
Bunei Bartolomeo . .	70 »	1478	Moncalieri	
Regali Boniforto . . .	50 »	1485	Pinerolo	
Cerrione (di) Giovanni	200 » (8)	1496	Moncalieri	(8) E fitto casa.
— — (9) .	100 scudi d'oro	1497	Moncalieri	(9) Divieto di nulla prendere dai malati.
Caccia Filippo (10) . .	200 fiorini	1497	Ivrea	(10) Un grosso per visita dai malati.
Regali Boniforto . . .	100 »	1503	Pinerolo	

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXI. N. 15.

Istituto Anatomo Patologico della R. Università di Padova,
diretto dal Prof. Dott. A. Bonome.

SULLA

PSEUDO-TUBERCOLOSI MICROBICA

Osservazioni e Ricerche

del

Prof. A. BONOME

Una delle infezioni che ha fatto sorgere fra gli studiosi le maggiori incertezze dal punto di vista dell'eziologia si è senza dubbio la così detta pseudo-tubercolosi o tubercolosi zoogleica. Tali incertezze furono suscitate non soltanto dalla grande somiglianza che le localizzazioni morbose hanno con quelle della tubercolosi vera, prodotta dal bacillo di Koch, e dal manifestarsi della malattia nei medesimi animali che presentano la maggiore sensibilità al bacillo di Koch, ma sono state mantenute anche dal fatto della grande difficoltà di rinvenire dei microrganismi entro i noduli pseudo-tubercolari spontaneamente manifestatisi e che già presentano la metamorfosi caseosa. Questa difficoltà, che fu rilevata fino dai primi osservatori che si occuparono dello studio di questa malattia, e che fino ad ora non ha trovato una soddisfacente spiegazione, potrebbe stare in rapporto con alcune proprietà biologiche del parassita fino ad oggi non conosciute.

Non di meno l'interesse allo studio di quest'infezione è andato maggiormente accrescendosi in questi ultimi anni per il

fatto che oltre i piccoli erbivori (cavie, conigli), nei quali la malattia è stata da principio osservata (Malassez e Vignal (1), Eberth (2), Charrin e Roger (3), Dor (4), Grancher e Ledoux Lebard (5), Pfeiffer (6), Zagari (7)), possono venire attaccati gli erbivori più grossi, cioè le pecore, i montoni (Guinard e Marey), i vitelli (Courmont, Kitt) e le vacche (Lienaux Leroy) e non è escluso che possa venire colpito anche l'uomo (Hayem, Cazal e Vaillard).

Circa le proprietà morfologiche del microparassita della pseudo-tubercolosi non tutti gli A. che si occuparono dell'argomento si trovarono d'accordo.

Secondo Malassez e Vignal l'agente patogeno sarebbe rappresentato da micrococchi, i quali talora si riunirebbero in ammassi zoogleici verso il centro del nodulo tubercolare ed altre volte sarebbero disseminati fra gli elementi del tessuto di granulazione. Mancando una colorazione specifica s'incontrerebbe una certa difficoltà a riconoscere il parassita entro i noduli pseudo-tubercolari spontaneamente formatisi; la presenza del medesimo si constaterebbe soltanto nelle ulteriori inoculazioni del materiale pseudo-tubercolare.

Malassez e Vignal, non avendo d'ordinario osservato alcun parassita nei nodi pseudo-tubercolari, attribuirono dapprima il fatto ad un difetto nella tecnica di colorazione; ma

(1) Malassez et Vignal, « Sur le microorganisme de la tuberculose zoogleique » (*Arch. de Physiol., normale et patholog.*, 1883 e 1884).

(2) Eberth, « Der bac. des Pseudotuberculose der Meerschweinchens und Kranirchens » (*Virchow's Archiv*, Bd. CII, 1886, pag. 488). — « Zwei Mikosen des Merschveinchens « (*Virchow's Archiv*, Bd. C, 1885).

(3) Charrin e Roger, « Sur une pseudo-tuberculose bacillaire » (*Comptes rendus de l'Acad. des Sciences de Paris*, CVI, 1888).

(4) Dor L., « Pseudo tuberculose bacillaire » (*Comptes rendus de l'Acad. des Sciences de Paris*, CVI, 1888).

(5) Grancher-Ledoux-Lebard, « La tuberculose zoogleique » (*Archives de Médecine expér. et d'Anatomie pathologique*, 1889, n. 2 e 1890, n. 2).

(6) Pfeiffer, « Ueber bacilläre pseudotuberculose bei Nagethieres » Leipzig, 1889.

(7) Zagari, « Sulla così detta tubercolosi zoogleica o pseudotubercolosi bacillare » (*Riforma medica*, 1889).

in un secondo lavoro, dopo di avere indicati nuovi metodi per colorire le sezioni dei noduli pseudo-tubercolari, affermarono che le grandi zooglee, che si rinvengono nei noduli sperimentalmente prodotti, non si colorano in modo uniforme colla soluzione di azzurro di metilene; difatti alcune assumono una tinta azzurra intensa, mentre altre, specialmente quelle che si trovano nel tessuto caseificato non si colorano affatto, ed altre ancora si colorano soltanto nella parte periferica. Gli A. attribuirono questa differenza di colorabilità alla differente attività vitale del parassita: i micrococchi allungati e disposti in serie nelle zooglee rappresenterebbero le forme più giovani del parassita, nella sua piena attività di sviluppo, mentre i micrococchi sferici costituirebbero la forma di riposo, di vita latente e forse anche di morte. Cosicchè in questo secondo lavoro gli A. ammettono che il parassita della tubercolosi zoogleica possa presentarsi sotto forme molto differenti e che variabile sia anche il modo di aggruppamento e la reazione alle materie coloranti.

Eberth (1) in seguito richiamò l'attenzione sopra di una malattia delle cavie e dei conigli simile macroscopicamente alla tubercolosi, prodotta da bacilli corti e tozzi che ritenne identici ai parassiti descritti da Malassez e Vignal. Senonchè la descrizione data da Eberth si limita al parassita entro i tessuti di un coniglio, nessun tentativo di coltura essendo stato intrapreso. L'alterazione macro e microscopicamente descritta da Eberth consiste in un'eruzione recente di noduli submiliari nel grande omento, nella milza e nel fegato. I noduli risultarono costituiti da cellule di tessuto di granulazione fra le quali esistevano anche delle cellule semoventi. Nella parte centrale di detti noduli, mentre ancora continua lo sviluppo periferico si incominciava a notare la necrosi delle cellule, le quali andavano assumendo un aspetto jalino, perdendo il nucleo e mostrando limiti meno netti. Entro questi noduli Eberth notò la presenza di piccoli accumuli

(1) Loc. cit.

di microrganismi disposti in brevi catene od in gomitoli; microrganismi che avevano la forma di bacilli corti e tozzi e che quando erano ammassati si potevano scambiare per dei micrococchi. Questi bacilli osservati a forte ingrandimento presentavano dei punti più intensamente colorati, talora in corrispondenza delle estremità arrotondate del bacillo, talora verso la parte centrale. Il corpo del bacillo, in genere poco colorabile, era meno facilmente riconoscibile quando non presentava alcuno di questi punti più intensamente colorati. Lo studio delle proprietà biologiche di questo microrganismo appare molto incompleto non avendo l'A. fatto alcun tentativo di coltura sopra terreni artificiali, nè intrapresa alcuna ricerca sperimentale.

Charrin e Roger (1) isolarono dai nodi del fegato e della milza di una cavia un bacillo che cresceva in gelatina senza fonderla e che, coltivato in brodo addizionato di acido borico, formava dei lunghi filamenti. L'inoculazione di questo bacillo nelle cavie, nei conigli e nei topi produceva la morte in 7-14 giorni con formazioni nodulari negli organi interni, in tutto simili alle granulazioni che gli A. rinvennero nelle cavie morte spontaneamente e da cui derivavano le colture.

Dor (2), a breve distanza, ebbe campo di confermare le conclusioni di Charrin e Roger, essendoglisi presentata l'occasione di sezionare trenta casi di pseudo-tubercolosi negli animali. Dai noduli pseudo-tubercolari Dor isolò un bacillo che ritenne identico a quello di Charrin e Roger.

Negli scritti degli autori sopracitati non si rilevano però delle cognizioni molto sicure sulle proprietà culturali del bacillo della pseudo-tubercolosi, nè appariscono illustrate in modo soddisfacente le altre proprietà biologiche del medesimo parassita.

Pfeiffer (3) fu il primo ad occuparsi del microrganismo dal punto di vista dei suoi caratteri di sviluppo. L'A. riuscì ad

(1) Loc. cit.
(2) Loc. cit.
(3) Loc. cit.

isolarlo da alcuni organi di un cavallo morto con sospetto di morva. Due cavie inoculate con particelle di organi del cavallo, nei quali esistevano dei noduli grigiastri, morirono in capo ad 8-9 giorni, presentando un'eruzione nodulare come nella morva sperimentale. Nei noduli di queste cavie l'A. non rinvenne il bacillo di Loeffler, ma potè dimostrare il bacillo della pseudo-tubercolosi cogl'identici caratteri di quello descritto da Eberth. Anch'egli osservò la grande tendenza che il bacillo ha, in condizioni favorevoli di sviluppo, di formare catene. Accanto alle catene di bastoncelli corti e tozzi l'A. osservò molte cellule rotonde che considerò come forme giovani del parassita. Nel descrivere i caratteri culturali l'A. rileva che sul siero di sangue e sull'agar le colonie del suo bacillo hanno una grande somiglianza con quelle del bacillo della morva, ma che lo sviluppo sopra la patata è assolutamente differente. Nella gelatina non determinerebbe alcuna fusione e le colonie superficiali avrebbero molta tendenza ad allargarsi perifericamente presentando un punto rilevato verso il centro. Il latte ed il brodo sarebbero pure dei buonissimi terreni di coltura. Riguardo alla patogenicità verso varie specie di animali l'A. confermò quanto già si conosceva, cioè che la maggiore sensibilità al parassita offrono la cavia, il coniglio, il criceto ed il topo di casa, mentre altri animali, sensibilissimi al bacillo della morva, come il topo campagnuolo (arvicola), il cavallo, il gatto, ecc. non risentono punto l'influenza del bacillo della pseudo-tubercolosi. L'A. conclude che l'infezione spontanea nelle cavie e nei conigli si verifica per la via gastro-intestinale e che il bacillo della pseudo-tubercolosi, sia per certi suoi caratteri morfologici e biologici, sia per le lesioni che produce, si avvicina assai più al bacillo della morva che non a quello della tubercolosi.

Nocard e Masselin (1) coll'inoculazione di particelle di sputo di una vacca sospetta tubercolosa produssero in due cavie un ascesso caseoso nella località d'innesto e numerosi

(1) Nocard et Masselin, « Sur un cas de tuberculose zoogleique d'origine bovine » (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1889).

piccoli tubercoli col centro caseoso nella milza e nel fegato. Nè nello sputo della vacca, nè nei tubercoli gli A. rinvennero il bacillo di Koch; ma dall'esame di numerosi preparati colorati coll'azzurro di metilene videro nel centro di alcuni tubercoli, delle zooglee indistintamente colorate. Col materiale dell'ascesso della località d'innesto e coi nodi della milza gli A. allestirono colture ed infettarono altre due cavie, le quali morirono l'una dopo quattro, l'altra dopo cinque giorni, con un' estesa peritonite e numerosi noduli tubercolari confluenti nell'omento. Anche il fegato e la milza erano gremiti di minutissime granulazioni, le quali all'esame microscopico presentavano al centro zooglee che si colorivano intensamente colla soluzione di azzurro di metilene secondo Loeffler, e che erano costituite da un convoluto di bacilli. Le colture sviluppatesi in gelatina ed in agar, esaminate a fresco con forte ingrandimento, lasciavano scorgere micrococchi ovali e corti bacilli ad estremità arrotondate. Le cavie ed i conigli inoculati con queste colture morivano dopo 15-20 giorni con eruzione miliare nel fegato, nella milza e nei polmoni. Uccisa la vacca dopo sei mesi dall'esame dello sputo non si rinvenne nei polmoni alcun tubercolo, ma soltanto una bronchite cronica.

In un'altra comunicazione Nocard (1) riferisce di avere rinvenuto lo stesso bacillo in una trentina di conigli morti in breve tempo in un medesimo stallo. Tutti i conigli presentavano nodi tubercolari negli organi interni, colle stesse zooglee di bacilli al centro.

Zagari (2) ha osservato nelle cavie quattro casi di infezione spontanea caratterizzata dalla presenza di numerosi noduli tubercolari nel fegato e nella milza. Da questi noduli l'A. isolò in coltura pura un microrganismo i cui caratteri morfologici non differiscono da quelli del parassita descritto da Malassez e Vignal e da Grancher e Ledoux. Le

(1) Nocard, « Sur la tuberculose zoogleique » (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1889).

(2) Zagari, « Sulla così detta tubercolosi zoogleica o pseudo tubercolosi » (*Riforma medica*, 1889).

inoculazioni praticate nelle cavie, conigli, topi, uccelli e cani produssero noduli tubercolari negli organi addominali, sia che le colture fossero introdotte sotto la cute, sia che direttamente nel sangue. I caratteri istologici di questi noduli sarebbero, secondo l'A., identici a quelli dei veri tubercoli (cellule linfoidi, epitelioidi e giganti), però nell'interno di ciascun nodulo si troverebbe una zooglea di microrganismi specifici, la quale si colora con difficoltà e nei noduli più giovani risulta costituita da bacterî disposti in serie e da micrococchi. Un fatto importante osservato dall'A. si riferisce alle modalità con cui si può far variare il reperto sperimentale. Egli infatti inoculando dei noduli freschi alle cavie, dopo un certo numero di passaggi, produceva una malattia caratterizzata dalla formazione di numerosi noduli miliari, mentre le prime cavie inoculate morivano presentando dei nodi più grossi e meno numerosi. Parimenti inoculando delle colture giovani l'A. otteneva una forma di malattia a grossi nodi, laddove coll'inoculazione di colture ripetutamente trapiantate produceva una forma a noduli miliari.

Courmont (1) riuscì ad isolare da un nodo perlaceo della pleura di un vitello un bacillo corto e tozzo che, al contrario del bacillo della pseudo-tubercolosi, non forma catene ed è dotato di vivacissimi movimenti. Le colture recenti di questo bacillo uccidono rapidamente le cavie senza dar luogo a formazione di tubercoli; le colture più vecchie invece renderebbero tubercolose le cavie nello spazio di 5-12 giorni. Il contrario succederebbe nel coniglio: le vecchie colture isolate dalle cavie ucciderebbero i conigli in otto giorni senza la formazione di tubercoli, mentre le giovani colture determinerebbero la produzione di tubercoli.

Secondo l'A. (2) le colture filtrate non manifesterebbero un azione tossica, ma favorirebbero lo sviluppo dell'infezione

(1) Courmont, « Sur une tuberculose microbienne et particulière du bœuf » (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1889, pag. 215 e 512).

(2) Courmont, « Substances solubles favorisantes, fabriquées par un bacille tuberculeux » (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, p. 721, 1889).

pseudo-tubercolare anche se i germi viventi, tolti sia da noduli freschi, sia da colture vengono inoculati parecchi giorni dopo l'introduzione del filtrato.

Grancher e Ledoux Lebard (1) nelle loro due memorie forniscono la prova dell'identità della tubercolosi zoogleica e della pseudo tubercolosi, dimostrando che nelle colture della pseudo-tubercolosi si contengono gli stessi microfiti che nelle zooglee e che i bacilli della pseudo-tubercolosi inoculati agli animali dànno luogo alla formazione di noduli nel cui interno si trovano delle zooglee.

Parietti (2) descrisse i caratteri biologici di un bacillo da lui isolato dai noduli viscerali di un coniglio morto con numerosi noduli disseminati come nella tubercolosi vera. Questo bacillo che facilmente si poteva differenziare dal bacillo di Koch pei suoi caratteri di forma, di colorazione e di coltura fu dall'A. considerato come la causa di una pseudo-tubercolosi.

Kitt (3) descrisse una forma di pneumonite caseosa bacillare nei vitelli, la quale, ad onta della somiglianza della pneumonite caseosa tubercolare, si differenziava da questa per la mancanza di calcificazione, di formazione di caverne e di tubercoli nel connettivo interstiziale. I tentativi di coltura e di inoculazione di queste masse caseose rimasero infruttuosi; per contro, l'esame bacterioscopico dimostrò la presenza di bacilli fini, riuniti in fascetti d'aspetto ramificato. Evidentemente qui si trattava di una specie di microrganismo molto differente da quello che finora è stato considerato come la causa della pseudo-tubercolosi.

Preisz e Guinard (4) trovarono nei reni di una pecora dei grandi ascessi capsulati nel cui pus esisteva un bacillo

---

(1) Grancher e Ledoux Lebarde, « La tuberculose zoogleique » (*Arch. de méd. expér. et d'anatomie pathol.*, 1889, n. 2 e 1890 n. 2).

(2) Parietti, « Eine form von Pseudo-tuberculose » (*Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde*, Bd. VIII, 1890).

(3) Kitt Th., « Zur Kenntniss Tuberkoloseaenhlicher Zustände der Lünge des Rindes » (*Monatschr. f. pract. Thierheilkunde*, Bd. 1, 1890).

(4) Preisz e Guinard, « Pseudo tuberculose chez le mouton » (*Journal de méd. vétér.*, t. XLII, 1891, pag. 563).

corto e tozzo, lungo 3 μ ed altrettanto largo, ad estremità per lo più arrotondate. Taluno di questi microrganismi era così tozzo da avvicinarsi alla forma di un micrococco, ed altri rassomigliavano alla forma di una mazza. Le soluzioni acquose di colori d'anilina venivano dal parassita assunte in modo tutt'altro che uniforme, tanto che alcune parti si tingevano molto intensamente, mentre altre rimanevano pallide. Alcune volte, in seguito alla colorazione, il parassita assumeva un'aspetto striato. Il materiale dell'ascesso inoculato nelle vene e nel peritoneo dei conigli e delle cavie produsse la morte in 4-6 giorni con numerosi noduli grigiastri, gialli al centro.

Nel 1893 Guinard L. e Morey (1) hanno trovato in una pecora che presentava delle alterazioni simili a quelle della tubercolosi, lo stesso microrganismo descritto due anni prima da Preisz e Guinard.

Risulterebbe pertanto da questi brevi cenni bibliografici che la tubercolosi zoogleica o la cosidetta pseudo-tubercolosi è determinata da uno specifico microfita a forma allungata talora, e talora rotondeggiante o claviforme, che si lascia con facilità coltivare sopra i terreni artificiali di nutrizione e che si può facilmente differenziare non soltanto dal bacillo della tubercolosi vera, ma ancora dagli altri patogeni.

Da quanto si può rilevare dalla letteratura però l'argomento della pseudo-tubercolosi non si può dire sia stato completamente studiato tanto da non lasciare qualche lacuna. Rimane infatti a stabilire la ragione per cui nei noduli recenti non si rinvengono bacilli all'esame bacterioscopico, fatto che sta molto probabilmente in rapporto colle varie condizioni di vita del parassita. Inoltre non è ben definito il modo con cui l'infezione avviene, nè è stato bene illustrato, dal punto di vista istologico, il modo di reagire dei tessuti animali al bacillo specifico. Di più si notano molte contraddizioni fra gli autori che si occuparono dello studio della pseudo-tubercolosi, la

(1) Guinard e Morey, « Pseudo tuberculose microbienne chez le mouton » (*Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris*, 1893, pag. 893).

quale in questi ultimi anni ha mostrato di accrescere la sua importanza, inquantochè oltre di attaccare i piccoli erbivori (cavie e conigli), attacca anche i bovini, gli ovini, e forse anche l'uomo. Nè può dirsi ancora eliminato il dubbio che vi siano più forme di pseudo-tubercolosi, dubbio che deriverebbe dai differenti caratteri biologici e morfologici rilevati dai varî autori nel microparassita rinvenuto nei noduli pseudo-tubercolari.

Per tutte queste ragioni, essendomisi nella decorsa primavera presentata l'occasione di osservare un'epidemia di pseudo-tubercolosi fra le cavie tenute in allevamento nell'Istituto Anatomo-Patologico di Padova, non ho esitato ad intraprendere uno studio metodico della malattia, non soltanto dal punto di vista eziologico, ma anche da quello istologico. Mi sono deciso a rendere pubblici questi miei studî essendomi riuscito di osservare qualche fatto nuovo circa il polimorfismo e le proprietà biologiche del bacillo della pseudo-tubercolosi.

La malattia insorse nel mese di aprile, gradatamente, colpendo dapprima alcune cavie provenienti dal di fuori, ed andò man mano facendosi più frequente nei mesi di maggio e giugno, malgrado la rigorosa vigilanza, le pronte disinfezioni e l'isolamento degli animali ammalati e sospetti.

Di preferenza venivano colpite le cavie più giovani; però non furono risparmiate anche le più vecchie; cosicchè nel corso di un trimestre vennero a morire una quarantina di tali animali.

Mentre nelle cavie più giovani il decorso della malattia era più rapido e le alterazioni più gravi e diffuse, nelle vecchie la malattia durava più a lungo e le alterazioni erano più limitate.

Fin anco in alcune cavie morte pochi giorni dopo la nascita e provenienti da madri apparentemente sane riscontrai delle estese eruzioni miliari, per cui mi rimane il dubbio se la malattia potesse essere stata trasmessa in via ereditaria o se si fosse manifestata subito dopo la nascita.

Le alterazioni che si rilevarono macroscopicamente in tutte le cavie consistevano in noduli miliari bianco grigiastri, ed

in nodi della grandezza di un grano di riso ad un pisello, giallastri, i quali avevano sede nelle pareti dell'intestino, nel fegato, nei polmoni, nella milza e nei reni. I gangli linfatici del mesentere, nonchè i peripancreatici, periportali e retrosternali apparivanò tumefatti, consistenti, deformati, aderenti al connettivo perigangliare ispessito. Sulla superficie di sezione scorgevansi delle aree di colorito giallo, dall'aspetto asciutto come sostanza caseosa, non sempre nettamente limitate dal parenchima ghiandolare, che conservava il suo colorito normale.

I noduli osservati nello spessore delle pareti dell'intestino avevano sede precipuamente in corrispondenza dei follicoli linfoidi nell'ultima porzione dell'ileo, nel cieco, e nell'appendice vermiforme; erano ricoperti da mucosa normale. Nell'intestino rinvenni spesso un contenuto semiliquido. I nodi del fegato erano di varia grandezza da un grano di miglio ad un cece. I nodi maggiori avevano un aspetto decisamente caseoso, sporgevano sulla superficie dell'organo ed erano ricoperti dalla glissoniana trasparente e sottile. Taluni trovavansi nella profondità dell'organo e non di rado in prossimità dell'ilo. Questi ultimi non rappresentavano che i gangli periportali tumefatti e caseosi. Tutti i nodi intraepatici erano sempre nettamente circoscritti, circondati talora da noduletti miliari bianco-grigiastri; il parenchima epatico era in preda ad atrofia bruna. Le maggiori diramazioni intraepatiche della vena porta, come pure i vasi biliferi maggiori erano apparentemente normali. La milza appariva aumentata di volume soltanto quando era sede di molti nodi pseudo-tubercolari. La polpa d'ordinario era atrofica, anemica e d'un colorito brunastro. La capsula era trasparente. Il numero dei noduli variava da uno, due a dieci e più, di grandezza da un grano di miglio ad un piccolo pisello; ed erano sempre ben circoscritti, giallastri e talora rammolliti al centro. Per questi caratteri tali milze rassomigliavano a quelle delle cavie morte di morva cronica.

I polmoni delle cavie che soccombevano all'infezione pseudotubercolare spontanea presentavano dei nodi assai meno fre-

quentemente che non il fegato, la milza ed i gangli mesenterici. Per lo più tali nodi avevano sede nei lobi inferiori, in tutta prossimità del diaframma che talora appariva letteralmente gremito di giovani noduli pseudo-tubercolari; il che mi ha fatto l'impressione che la diffusione al polmone si compiesse attraverso gli spazî linfatici del diaframma, ed ai foglietti pleurici (diffusione linfogena). Assai più frequentemente si otteneva questo reperto nell'infezione sperimentale, di quello non lo si osservasse nella malattia spontaneamente insorta.

Nei reni qualche volta soltanto notai dei noduletti miliari grigi in corrispondenza della corteccia.

Da questo reperto macroscopico che si rilevò in tutte le cavie era lecito sospettare che la porta d'ingresso dell'agente morbigeno fosse rappresentata dal canale intestinale e che di là si diffondesse per le vie linfatiche ai ganglî mesenterici, al fegato, alla milza ed ai polmoni.

Fino dal primo comparire di questa epidemia non mi fu possibile eliminare del tutto l'idea che non si trattasse di tubercolosi vera pel solo fatto di non essere riuscito a constatare la presenza del bacillo di Koch nei numerosi preparati bacterioscopici allestiti coi noduli miliari e coi nodi caseosi sopra descritti. Si fu soltanto dopo ripetuti tentativi di coltura e dopo parecchie inoculazioni di prova in altre cavie perfettamente sane, provenienti da altre stalle ed in parecchi conigli, che potei acquistare la convinzione che la malattia non era prodotta dal bacillo di Koch. Le cavie infatti inoculate sotto la cute e nel peritoneo con piccoli frammenti di noduli pseudo-tubercolari soccombevano in cinque o sei giorni, cioè in un lasso di tempo assai più breve di quello in cui solitano morire le cavie inoculate con virus tubercolare, presentando all'autopsia accanto ad un'eruzione miliare recente, molto bene dimostrabile alla superficie del peritoneo e nell'omento, un'essudazione siero fibrinosa nella quale esistevano dei bacilli corti e tozzi con spazio chiaro centrale, mobili, non facilmente colorabili e non resistenti al metodo di Gram, nè al trattamento con acidi. Inoltre le colture allestite con tali

noduli recenti e coi suddetti essudati diedero uno sviluppo abbastanza rapido dei medesimi bacilli, i quali mostrarono di possedere lo stesso potere patogeno.

Questi primi risultati se mi permisero di escludere in modo sicuro che l'agente patogeno fosse il bacillo di Koch, non mi avevano però ancora messo in grado di stabilire bene i caratteri del parassita isolato dai nodi pseudo-tubercolari. Nè dai semplici esami istologici eseguiti su particelle di nodi disgregati a fresco in soluzioni di cloruro di sodio era possibile definire la struttura di detti nodi ed i rapporti tra il parassita e gli elementi cellulari dei medesimi.

Reperto istologico a fresco. — Tuttavia il reperto istologico a fresco mi è parso così interessante da meritare di essere brevemente accennato.

Esaminando a forte ingrandimento (Obiett. Apcrom. 2 mm.) i preparati allestiti per digregazione nella soluzione sodica di frammenti dei noduli pseudo-tubercolari, si scorgono, accanto a molte cellule connettive giovani, ovali, fusiformi od irregolari, in gran parte in stato di necrobiosi e di disgregazione, numerosi corpiciuoli ovali o piriformi del diametro all'incirca di 4 μ, discretamente rifrangenti la luce, a contorno semplice, regolare, non solubili nell'etere e nel cloroformio, e debolmente colorabili colle comuni soluzioni idroalcooliche di colori di anilina. Questi corpicciuoli che talora apparivano liberi e talora entro le cellule in via di necrobiosi non mostravano alcun movimento anche se il nodulo preso in esame derivava da un animale appena morto ed anche se il preparato veniva osservato sopra il tavolino riscaldabile.

La ricerca dei bacterî in questi preparati non colorati diede costantemente risultati negativi. Anche nei preparati colorati coi soliti metodi sopra vetrini coprioggetti non riuscii a vedere mai alcun bacterio nei nodi delle cavie ammalate spontaneamente. Questo reperto confermerebbe quello ottenuto da M a l a s s e z e V i g n a l, i quali attribuirono il fatto di non rinvenire parassiti nei noduli delle cavie ammalate spontaneamente di pseudo-tubercolosi ad una debole attività vitale

del parassita, senza però fornire sufficienti dati su cui basare questa loro ipotesi.

Volendo definire la natura dei sopradescritti corpicciuoli, cominciai ad eseguire coll'aiuto del microscopio parecchie reazioni microchimiche. Le reazioni dei grassi, della mucina e delle sostanze colloidi ed amiloide riuscirono negative, per cui inclinai tosto a credere che questi corpicciuoli anzichè dei prodotti di degenerazione cellulare fossero dei parassiti. Non ravvisando in questi corpicciuoli alcuno dei caratteri proprî al bacillo della pseudo-tubercolosi, stimai indispensabile intraprendere altre ricerche per risolvere la quistione se questi corpicciuoli dovessero considerarsi come dei derivati dal protoplasma cellulare, oppure come dei parassiti di natura diversa dai bacterî o finalmente come bacilli della pseudo-tubercolosi modificati o in via di degenerazione. Quest'ultima ipotesi mi parve la più accettabile considerando che anche il bacillo della tubercolosi vera può entro le cellule del tubercolo, specialmente nelle cellule giganti, secondo Metschnikoff, presentare delle modificazioni regressive consistenti nella comparsa di un alone o capsula di un colorito giallastro entro cui si contengono uno o due bacilli, male colorabili ed aventi dei rigonfiamenti a rosario come si sogliono osservare nelle forme involutive.

La certezza che questi corpicciuoli altro non rappresentano se non una modificazione fino ad ora non conosciuta del bacillo della pseudo-tubercolosi potei acquistare non soltanto in seguito ai risultati delle esperienze di inoculazione, ma ancora mediante speciali tentativi di coltura in goccie pendenti ed in tubetti capillari.

Dopo di avere infatti disgregato accuratamente, con ogni cautela bacteriologica, in acqua sterile un frammento di nodulo fresco schiacciato dapprima fra due vetrini portaoggetti sterilizzati, introdussi mediante un'ansa di platino una piccolissima parte del materiale disgregato, in cui si contenevano i sopraccennati corpicciuoli, entro parecchie goccie sia di gelatina, sia d'agar, sia di brodo di coltura, e dopo di avere

capovolto i vetrini coprioggetti portanti la goccia sopra i rispettivi portaoggetti cavi e chiuso con vaselina gli spazî capillari esistenti ai margini del coprioggetto, collocai il tutto in termostato. A distanze di tempo varie da sei a dodici ore, giovandomi anche del tavolino riscaldabile, esaminavo a forti ingrandimenti le dette goccie allo scopo di vedere se dei parassiti si sviluppassero ed in qual modo durante lo sviluppo si comportassero i noti corpicciuoli. Non sempre mi riuscì di condurre a termine l'osservazione senza incidenti, poichè talora il rapido svilupparsi di micrococchi dell'aria o di bacterî intorbidando rapidamente il terreno nutrizio, rendeva molto difficile od impossibile l'indagine. Altre volte il terreno rimaneva sterile ed i noti corpicciuoli si conservavano immutati anche dopo cinque o sei giorni. Nei casi più fortunati ho potuto notare già dopo 48 ore nelle goccie pendenti tenute alla temperatura di 32°-35° la comparsa di bacilli corti e tozzi ad estremità arrotondate, con uno spazio chiaro centrale. I più corti avevano la forma di un ovale. Non di rado queste forme ovali che, secondo alcuni autori che si occuparono della biologia del parassita della pseudo-tubercolosi, rappresentano una fase giovane di sviluppo, si mostravano riuniti a piccole catene di tre o quattro membri, e talora accadeva di notare che qualcuno di questi membri aveva tendenza di allungarsi come per costituire una specie di streptobacillo. I trasporti di questi microrganismi dalle colture in goccie pendenti in colture per disseminazione sopra piastre od in altre colture a striscio o per puntata, sia in gelatina, sia in agar diedero sviluppo soltanto a colonie del cosidetto bacillo della pseudo-tubercolosi.

Quanto ai rapporti tra lo sviluppo del parassita nelle goccie pendenti ed i corpicciuoli jalini che si notavano nei noduli pseudo-tubercolari disgregati a fresco, ho potuto costantemente osservare che il numero di questi corpicciuoli nelle goccie pendenti diminuisce e talora attorno a questi si scorgono dei corti bacilli o delle forme ovoidali aderenti alla superficie del corpo jalino, il quale ha aumentato la sua rifrangenza. Qualche rara volta mi è accaduto di vedere entro uno

di questi corpi jalini uno o due corti bacilli che apparivano come contornati da un sottile alone. Tale reperto fu anche confermato per mezzo delle colorazioni sopra vetrini copriog-getti; l'alone non riusciva colorito. Risultati analoghi ottenni dalle colture allestite entro tubetti capillari riempiti di brodo o di siero di sangue di cavia, liquido. In questi mezzi nutrizî disgregavo con ogni cautela più accurata piccoli frammenti di noduli pseudo-tubercolari e l'emulsione aspiravo in tubetti di vetro capillari che saldavo alla fiamma in corrispondenza delle estremità.

In base a questi risultati mi sembra di poter sostenere con maggiore fondamento l'ipotesi che i sopradescritti corpicciuoli jalini trovati nei nodi pseudo-tubercolari altro non siano che delle forme involutive del bacillo della pseudo-tubercolosi, le quali si produrrebbero per le poco favorevoli condizioni di vita del parassita entro i tessuti animali.

Malgrado quindi che per le lesioni anatomiche che induce questo parassita possa ravvicinarsi a quello della tubercolosi vera, se ne distacca grandemente oltre che pei suoi caratteri morfologici e culturali, anche per il fatto che esso vive assai meglio al di fuori dell'organismo animale, cioè sopra terreni artificiali, ove, come dirò fra poco, aumenta la sua attività patogena.

Caratteri culturali. — Il bacillo della pseudo-tubercolosi cresce con tutta facilità sopra i comuni mezzi nutrizî e lo sviluppo in generale è assai più rapido ed abbondante quando la coltura venga allestita coi noduli prodotti mediante l'inoculazione sperimentale del parassita che non coi noduli manifestatisi spontaneamente.

Nel comune agar od anche nell'agar glicerinato, se la coltura sia fatta sopra piastre o per striscio il bacillo forma delle colonie di un colorito bianco grigiastro, opache, di cui le superficiali sono rotonde e crescono rapidamente; al centro sono spesso alquanto più rilevate che alla periferia. L'aspetto delle colonie è asciutto e leggermente granuloso. Le colonie vicine non tardano a fondersi insieme, onde risulta in capo a pochi

giorni di permanenza in termostato alla temperatura di 32°-35° una densa deposizione grigio sporca asciutta, granulosa a contorno policiclico, rilevato irregolarmente sulla superficie del terreno nutrizio a guisa di una carta orografica.

Nelle colture allestite per puntata lo sviluppo si compie sotto forma di un denso nastro grigio lungo la linea d'innesto, nastro che coll'invecchiare assume un aspetto manifestamente granuloso.

Per questi suoi caratteri culturali sopra l'agar il bac. della pseudo-tubercolosi non rassomiglia punto al bac. della morva, come fu da taluno sostenuto. Anche sul siero di sangue di vitello e di uomo lo sviluppo è abbastanza rigoglioso, le colonie però assumono un colorito leggermente giallastro, sono più umide, meno rilevate e più piccole. La forma del bacillo che si ricava da queste colture è alquanto differente da quella del bac. coltivato in agar: esso è più sottile, più allungato, raggiungendo i 4 μ, mentre invece nelle colture d'agar la sua lunghezza oscilla tra 2 $^1/_2$-3 μ ed è anche più tozzo. Inoltre nelle colture d'agar si riscontrano frequentemente, accanto a delle cellule allungate, che talora mostrano tendenza a disporsi in serie, delle cellule rotonde che sono considerate generalmente come delle forme giovani del parassita.

Sulla gelatina nutritiva lo sviluppo è meno rapido: dopo due giorni di permanenza in termostato a 18°-20° si notano nelle colture sopra piastre delle colonie superficiali, piccole, rotondeggianti, a margini netti, di un colorito grigio giallognolo, leggermente rilevate; talora nelle colonie più vecchie si scorge una disposizione a strati concentrici, che deriva probabilmente dal maggiore sviluppo che ha luogo alla periferia della colonia. Le colonie profonde invece sono puntiformi e guardate a piccolo ingrandimento hanno una forma ovale a guisa di limone. Nelle colture fatte per infissione entro la gelatina lo sviluppo è piuttosto lento e caratterizzato da comparsa di numerose coloniette grigio-gialle, opache, lungo la linea d'innesto, coloniette che ingrandiscono molto lentamente. La gelatina non viene fusa durante lo sviluppo del parassita.

Alla superficie delle patate cotte il bacillo della pseudo-tubercolosi cresce abbastanza rapidamente se tenuto alla temperatura di 35°, dando luogo ad una patina grigiastra, granulosa, opaca, asciutta. Se si ha cura d'infettare la superficie della patata con una coltura allestita in un mezzo liquido, lasciando cadere sopra detta superficie una goccia di detta coltura, oppure se si disgrega dapprima un frammento di coltura solida in acqua distillata, e di questa miscela si depone una goccia sulla superficie della patata, si notano dopo due o tre giorni di permanenza in termostato delle coloniette grigiastre, a margini nettamente tagliati, asciutte, opache, aventi il centro leggermente rilevato. Proseguendo lo sviluppo, le colonie ingrandiscono, si fanno più scure al centro, le più vicine si fondono insieme e da ultimo, per l'avvenuta fusione, risulta una patina densa, grigiastra, asciutta, granulosa.

Nel latte lo sviluppo è molto rigoglioso, senza che si produca coagulazione di sorta. Nel brodo debolmente alcalino lo sviluppo si compie senza che la colonna liquida venga intieramente ad intorbidarsi: sulle pareti delle provette si raccoglie un materiale bianco lattiginoso, che a poco a poco si accumula sul fondo, dal quale si risolleva a guisa di una nuvola a forma di spirale, quando si agiti la provetta in senso circolare. Se si allestiscono dei preparati sopra vetrini coprioggetti con questo materiale che si raccoglie in fondo alle provette e si colorano colla soluzione di azzurro di metilene alla Loeffler si nota che i bacilli corti e tozzi, ad estremità arrotondate hanno tendenza a disporsi in serie, formando delle catenelle. Taluno dei membri di queste catenelle è talora rotondeggiante, o presenta una forma a biscotto per uno strozzamento verso la parte centrale; questi articoli non assumono bene la sostanza colorante, hanno talora un aspetto granuloso e potrebbero considerarsi come delle forme involutive. Di fatti nelle vecchie colture in brodo (30-35 giorni) difficilmente si riscontrano delle catene, ma si vedono in grande prevalenza bacilli isolati o riuniti a due od a tre, e non di rado si scorgono liberi dei corpi rotondeggianti d'aspetto jalino i quali assu-

mono malamente i colori di anilina. Questi corpi ricordano quelli che si riscontrano entro i noduli pseudo-tubercolari del fegato, della milza, delle ghiandole linfatiche mesenteriche e che, come abbiamo veduto, altro non rappresentano se non una speciale modificazione del bac. della pseudo-tubercolosi.

Reperto sperimentale. — Per dimostrare l'infeziosità della malattia e sopratutto l'attività patogena del bacillo che avevo isolato dai noduli pseudo-tubercolari rinvenuti nei visceri interni delle cavie, ho intrapreso parecchie serie di esperimenti d'inoculazione nelle cavie e nei conigli, giovandomi come materiale d'inoculazione sia dei noduli pseudo-tubercolari freschi, sia delle colture, sia di emulsioni di noduli conservate per parecchi mesi entro sottilissimi tubetti di vetro saldati alla lampada. I primi tentativi d'inoculazione, innanzi che si fosse potuto stabilire se e quali parassiti esistessero furono fatti con noduli freschi tolti dalle cavie morte spontaneamente. Seguendo l'ipotesi che la malattia si propagasse per le vie digerenti, come era logico desumere dalla presenza di noduli nelle pareti dell'ileo, nei gangli mesenterici, e nel fegato delle cavie morte spontaneamente, ho istituito una prima serie di esperimenti d'inoculazione per dette vie. A parecchie cavie ho introdotto nello stomaco sia insieme agli alimenti, sia separatamente, delle emulsioni di noduli freschi; l'introduzione si faceva in più riprese per parecchi giorni. Gli animali così trattati non mostrarono di ammalare che dopo 10-15 giorni, presentando dimagrimento, apatia e diarrea talora. La morte in generale si ebbe dopo tre o quattro settimane. Le cavie più giovani si mostrarono più sensibili: ammalarono o morirono in un lasso di tempo più breve che non le adulte.

All'autopsia si riscontrarono le ghiandole mesenteriche costantemente tumefatte e spesso caseose; nel fegato, specialmente verso l'ilo esistevano dei nodi caseosi della grandezza varia da un grano di miglio ad un piccolo pisello, circondati talora da noduli più piccoli, grigi. La glissoniana appariva generalmente normale; il parenchima epatico invece era in preda a manifesta atrofia bruna. Nella cavità peritoneale esi-

steva quasi sempre una piccola quantità di trasudato sieroso limpido. Nulla di anormale si osservava alla superficie del peritoneo. Talvolta si rinvennero tumefatti e parzialmente caseosi i ganglî linfatici retrosternali; il diaframma era normale.

Anche in questi noduli sia del fegato come dell'intestino e delle ghiandole mesenteriche non trovai mai all'esame bacterioscopico alcun microrganismo; soltanto rinvenni i medesimi corpicciuoli jalini di cui sopra ho riferito. I risultati di queste esperienze valsero non soltanto a mettere in sodo che la malattia osservata era di natura infettiva, ma ancora confortarono l'ipotesi che la propagazione dell'agente patogeno si effettuasse per la via intestinale.

Un'altra serie di inoculazioni col materiale dei noduli pseudotubercolari freschi fu fatta nel peritoneo delle cavie e dei conigli. Gli animali così inoculati ammalarono rapidamente e morirono in capo a cinque o sei giorni, presentando spesso un'intensa peritonite siero fibrinosa, oltre ad un'eruzione di noduletti miliari alla superficie dell'omento e sul peritoneo parietale e viscerale, con leggiera tumefazione della milza e degenerazione torbido grassa del fegato e dei reni.

Questa differenza di reperto tra gli animali morti in seguito all'inoculazione intraperitoneale e quelli morti in seguito all'introduzione gastro-intestinale sta in rapporto colle differenti condizioni di vita in cui ha dovuto trovarsi l'agente patogeno in ambienti così diversi come la mucosa delle vie digerenti e la sierosa peritoneale. Che le condizioni di vita e di sviluppo fossero più favorevoli entro il peritoneo, lo si desume anche dal fatto che entro l'essudato siero fibrinoso raccolto alla superficie del peritoneo, come pure entro i resti dei frammenti inoculati si rinvennero, quantunque in scarsa quantità, dei bacilli corti, tozzi, ad estremità arrotondate ed un po' ristrette.

In un' altra serie di esperienze fu studiata l'introduzione del materiale fresco dei noduli, finamente emulsionati entro le radici della vena porta dei conigli. In generale da queste esperienze non si ottennero dei risultati confortanti, poichè gli animali male resistevano all'atto operativo. In un coniglio

soltanto, che potè conservarsi in vita per sedici giorni, si rinvennero all'autopsia parecchi noduli caseosi nello spessore del fegato, la capsula glissoniana era trasparente e sottile, il parenchima atrofico. Nessuna essudazione si trovò nel peritoneo; la milza aveva volume normale.

Ad alcuni conigli e ad alcune cavie vennero introdotti nella cavità peritoneale dei sottilissimi tubetti di vetro che contenevano da parecchi mesi un' emulsione di noduli pseudo-tubercolari in cloruro di sodio, o in brodo sterile, od in siero sterile. Tali tubetti, che erano chiusi alla lampada alle loro estremità, venivano prima dell'introduzione lavati successivamente con soluzione di sublimato e con acqua sterile ed al momento dell'introduzione si rompevano le due estremità del tubetto mediante una pinzetta sterile. I conigli e le cavie così operate morivano in un lasso di tempo vario da sei a quindici giorni, presentando un'eruzione di noduli miliari grigiastri sull'omento ed alla superficie del peritoneo parietale. Attorno ai tubetti ed entro i medesimi si notava un essudato siero fibrinoso con bacilli corti e tozzi.

Anche colle colture pure dei bacilli isolati dai nodi pseudotubercolari delle cavie morte spontaneamente di pseudo-tubercolosi vennero ripetuti dei tentativi di inoculazione allo scopo di studiare l'attività patogena del bacillo isolato. Le cavie ed i conigli si mostrarono sensibilissimi all'azione del bacillo pseudo-tubercolare coltivato artificialmente, venendo a morire in quattro o cinque giorni con intense infiammazioni siero-fibrinose nella località d'innesto. Le cavie ed i conigli inoculati nel peritoneo presentavano dense deposizioni di fibrina sulla superficie del peritoneo; le anse intestinali erano talora lassamente adese fra loro e non di rado al di sotto delle deposizioni di fibrina si notavano delle emorragie puntiformi. La milza era sempre leggermente tumefatta. Una cavia, che morì alla sesta giornata in seguito all'inoculazione intraperitoneale di una piccolissima quantità di coltura d'agar, presentava oltre alla peritonite siero fibrinosa, un' eruzione di tubercoli miliari grigi nel fegato, nella milza, nei reni e nei

polmoni. Il fegato voluminoso, fortemente congesto, era letteralmente gremito di noduli minutissimi, trasparenti, molti dei quali appena visibili ad occhio nudo. Le ghiandole periportali e retroperitoneali erano tumefatte e congeste. La milza, aumentata di volume, molle, era disseminata essa pure di tubercoli miliari grigi. I polmoni, leggermente espansi, congesti verso la base, erano anch'essi gremiti di noduli miliari grigi; nella cavità pleurica esisteva una scarsa quantità di essudato sieroso.

Questo reperto non differiva macroscopicamente da quello di una vera eruzione tubercolare miliare dell'uomo. Però un simile quadro non mi era riuscito di ottenere mediante l'inoculazione di noduli freschi tolti dalle cavie morte spontaneamente, nè potei ottenere mediante l'inoculazione delle prime colture isolate dai predetti noduli. Il che significa che trapiantando successivamente il bac. della pseudo-tubercolosi sopra nuovi terreni nutrizî, al pari che facendolo passare attraverso l'organismo di parecchie cavie si viene ad accrescergli gradatamente la virulenza, tanto che esso si va meglio adattando alla vita parassitaria e si moltiplica quindi straordinariamente entro i visceri. Che la moltiplicazione del bacillo così esaltato nella sua virulenza si faccia quasi esclusivamente entro i visceri, ho potuto persuadermene dal costante reperto negativo dell'esame bacterioscopico del sangue e dalla quantità relativamente grande del medesimo per ottenere delle colture in agar o su patata cotta. Nell'interno dei noduli miliari si osservano delle zooglee di corti bacilli; anzi i noduli minutissimi, appena visibili ad occhio nudo sono costituiti quasi esclusivamente da ammassi di parassiti.

La differenza del reperto anatomo-patologico macroscopico tra la malattia insorta spontaneamente e quella provocata con colture pure del bacillo che abbia già attraversato l'organismo di parecchie cavie è quindi soltanto di forma, non sostanziale ed è attribuibile ad un migliore adattamento del bacillo alla vita parassitaria. L'inoculazione di vecchie colture, trapiantate una sola volta dà luogo ad un'infezione a decorso più lento (8-12 giorni) caratterizzata dalla comparsa di nodi più grandi,

caseosi, contenenti una scarsa quantità di bacilli. Il reperto invece dei grossi nodi caseosi sia nel fegato, sia nelle ghiandole mesenteriche o retroperitoneali non si può ottenere in via sperimentale, ma lo si osserva soltanto negli animali che ammalarono spontaneamente. Quest'aumento di virulenza adunque corrisponderebbe proprio ad un migliore adattamento del microfita a vivere parassitariamente entro i tessuti. Ma per quale ragione in taluni momenti si compie questo migliore adattamento, piuttosto che in altri? A mio avviso per spiegare il fatto si debbono considerare da un lato le condizioni di vita del parassita al momento della sua penetrazione nel corpo di questi piccoli roditori, e dall'altro le condizioni dei tessuti che ricevono il parassita proveniente dal mondo esterno, cioè la maggiore o minore attività che hanno le cellule animali di difendersi dall'invasione parassitaria. Se il parassita proviene direttamente dal mondo esterno ove è rimasto per lungo tempo ed ove è a ritenersi siasi attenuato, giunto a contatto colla mucosa delle vie digerenti ed entro la medesima soffermatosi, oppure di là trasportato nei gangli mesenterici o nel fegato, non possiede la proprietà di moltiplicarsi, ma soltanto quella di dar luogo ad una neoformazione reattiva. Coi successivi passaggi in colture artificiali ed attraverso l'organismo di altri animali recettivi (cavie, conigli) il potere di moltiplicarsi si accresce; alle forme involutive o degenerative, che si notarono prima entro i nodi pseudo-tubercolari spontaneamente formatisi, si sostituiscono le forme vegetative, e mentre prima, quando l'attività di sviluppo del parassita era scarsa, si aveva una neoformazione connettiva piuttosto intensa, man mano che tale attività va accentuandosi si va affievolendo la reazione infiammatoria dei tessuti, tanto che in alcune eruzioni acutissime molti noduli miliari posseggono al centro una grande zooglea ed altri sono costituiti quasi esclusivamente da parassiti. Per cui si potrebbe concludere che la reazione neoplastica dei tessuti sta in ragione inversa del potere di adattamento alla vita parassitaria, ossia dell'attività al moltiplicarsi del parassita entro i tessuti animali.

Reperto istologico e bacterioscopico. — Nell'intendimento di intraprendere uno studio metodico delle alterazioni spontaneamente verificatesi nelle cavie e di quelle prodotte in seguito alla inoculazione sia di nodi pseudo-tubercolari, sia di colture, ed allo scopo di studiare i rapporti tra il parassita e la neoformazione cellulare, ho usufruito non soltanto del materiale raccolto dall'autopsia di una trentina di cavie spontaneamente morte di pseudo-tubercolosi, ma mi sono giovato ancora del materiale di una diecina di cavie venute a morte in seguito ad inoculazione di colture di bacillo della pseudo-tubercolosi o di noduli pseudo-tubercolari freschi. Tutti i visceri che erano sede di noduli pseudo-tubercolari, nonchè altri che apparentemente non mostravano gravi alterazioni, vennero raccolti sempre freschi, e frammenti sottili dei medesimi nettamente tagliati specie a livello dei noduli pseudo-tubercolari vennero fissati in alcool assoluto, oppure nel liquido di Hermann, o nella miscela di liquido di Müller al sublimato, a seconda che dovevano servire per l'esame bacterioscopico o per la ricerca istologica.

Anche il processo di colorazione variava a seconda che si volevano allestire preparati a scopo di esame istologico o bacterioscopico. Nel primo caso vennero usate le colorazioni coll'ematossilina Flemming, oppure coll'ematossilina e safranina, o colla picronigrosina e safranina o colla fucsina acida e col verde di malachite, o coi varî carminii. Nel secondo caso si usavano il violetto di genziana, la fucsina Ehrlich o l'azzurro di metilene alla Loeffler.

Pareti dell'intestino. — La mia attenzione si fissò dapprima allo studio dei noduli che si riscontravano nello spessore delle pareti dell'intestino. Questi noduli che, come si è detto più sopra, avevano sede più frequentemente nell'ultima porzione dell'ileo e nel cieco e che apparivano già ad una grossolana ispezione esterna dell'intestino, mostravano, già ad un piccolo ingrandimento, di essere originati nei follicoli chiusi della mucosa intestinale e di avere a poco a poco invaso il derma della mucosa e la sottomucosa, producendo una rilevatezza

piana od emisferica verso il lume dell'intestino, in corrispondenza della quale i villi erano molto assottigliati e brevi. Gli elementi che formano questi noduli sono quasi esclusivamente delle cellule rotonde, mononucleate, cioè delle cellule linfoidi, derivanti dalla proliferazione delle cellule proprie dei follicoli chiusi. Queste cellule neoformate sono in alcuni tratti molto stipate fra loro senza che si riesca a riconoscere alcuna sostanza fondamentale; in altri tratti del nodulo invece, fra alcuni gruppi di cellule linfoidi, si scorgono degli elementi connettivi fusiformi od irregolari, in piccol numero, i quali coi loro prolungamenti che tendono ad anastomizzarsi accennano a formare un reticolo molto incompletamente, a maglie larghe, reticolo che in alcuni preparati colorati colla picronigrosina si tinge in un azzurro verdognolo. Le cellule linfoidi situate alla periferia del nodulo hanno in generale i nuclei ricchi di cromatina e molte di esse contengono dei corpicciuoli bene tingibili, di varia grandezza e forma, attorno al nucleo, i quali derivano verisimilmente da frammentazione nucleare. Più verso il centro si trovano con maggiore facilità cellule a nucleo meno ricco di granuli cromatofili; in talune il nucleo è assai pallido, vescicoloso e la membrana cromatica è molto assottigliata. Questa disposizione si rileva molto bene nei preparati allestiti colla safranina e successivo trattamento coll'alcool picrico e verde di malachite. Nelle parti centrali di alcuni noduli veggonsi delle cellule in stato di necrobiosi e già in via di disgregazione, o trasformate in ammassi granulosi, omogenei, in mezzo ai quali, accanto a dei resti di cellule si notano dei blocchetti jalini, omogenei, di forma rotonda od ovale, aventi un diametro di 3-4 μ, i quali si colorano debolmente colla soluzione di safranina idro-alcoolica, e più intensamente colla fucsina acida. Talora questi corpicciuoli hanno una forma allungata e presentano uno strozzamento verso la parte mediana, onde assumono la forma di biscotto, oppure di due corpi piriformi, di solito l'uno più grande dell'altro, che si guardano e stanno attaccati per il picciuolo. Spesso questi corpicciuoli si trovano riuniti in grup-

petti di 3-5, sono rotondi od ovali, e si vedono con maggiore facilità in mezzo alle aree necrotiche, poichè rappresentano l'unico elemento che assuma ancora la materia colorante. Di questi corpicciuoli riscontransene anche nelle parti periferiche dei noduli, quantunque in minore quantità che nelle parti centrali, già necrosate, si differenziano facilmente dai componenti cellulari e si tingono con maggiore intensità verso la periferia. La ricerca di baoterii con varii metodi ha dato costantemente risultato negativo. Pertanto i noduli pseudo-tubercolari più piccoli cioè più recenti, nelle pareti dell'intestino si debbono ritenere costituiti da una zona periferica in cui abbondano le cellule linfoidi dei follicoli, e da una zona centrale, in cui, accanto a molte cellule linfoidi necrotizzate, si vedono delle cellule connettive giovani, dei leucociti e dei corpicciuoli ora jalini, ora finamente granulosi, rotondi od ovali, isolati o riuniti in piccoli gruppi. Circa il significato di questi corpicciuoli, sembrami non vi sia dubbio dopo le ricerche sopra esposte, delle colture allestite in goccie pendenti e nei sottilissimi tubetti di vetro: essi rappresentano una speciale modificazione involutiva o degenerativa del bacillo della pseudo-tubercolosi entro i tessuti animali.

Dall'aggregarsi dei noduli piccoli risultano i noduli maggiori, i quali si approfondano nella sotto-mucosa ed invadono talora anche gli strati muscolari; fra le cellule muscolari si vedono degli elementi linfoidi e le fibrocellule appariscono atrofiche. Nelle sezioni di alcuni noduli si scorgono dei resti di ghiandole tubolari, in mezzo ad accumuli di cellule linfoidi; queste infiltrano tutto il connettivo perighiandolare e riducono il calibro del tubo ghiandolare, il cui epitelio è atrofico. Anche l'epitelio di rivestimento, in corrispondenza dei nodi è molto assottigliato o manca completamente.

Ganglî linfatici. — I ganglî mesenterici delle cavie morte spontaneamente di pseudo-tubercolosi sogliono essere molto aumentati di volume (4-6 volte il normale), di forma bernoccoluta, o irregolarmente lobulata, di colorito roseo-giallognolo in alcuni tratti, e giallo come la sostanza caseosa in altri. La

consistenza che era molle, elastica in corrispondenza dei tratti di colore roseo e roseo giallognolo era assai più molle nei tratti d'aspetto caseoso. Oltre i ganglî mesenterici furono trovati in questo stato anche i ganglî retroperitoneali, retrosternali, periportali, perigastrici e peripancreatici. Nelle sezioni di frammenti fissati nel liquido di Müller al sublimato o nel liquido di Hermann si constata che la capsula è ispessita per la produzione di un connettivo con molte cellule ovali o fusiformi e con molti vasi sanguigni di nuova formazione. Nei tratti ove l'aspetto caseoso è più manifesto, le cellule dei follicoli e dei cordoni midollari si trovano in completa necrobiosi ed in gran parte già disgregate. Esse sono sostituite da ammassi di corpicciuoli jalini, rotondi, ovali od allungati, i quali colle soluzioni di safranina, di azzurro di metilene e di violetto di genziana si colorano soltanto alla periferia, mentre la parte centrale, omogenea, jalina non si tinge affatto. Questi corpicciuoli jalini, che si può dire costituiscano l'unico elemento morfologico entro la sostanza caseosa, rappresentano altrettanti parassiti. I seni corticali ed i midollari sono completamente scomparsi, nè più si distingue traccia del loro reticolo, tutto essendo invaso dai parassiti. Anche attorno ai vasi sanguigni nel connettivo perighiandolare si osservano accumuli di parassiti. In quei tratti ove il ganglio all'ispezione macroscopica risulta meno alterato, ove cioè conserva un colorito grigio roseo, si osserva una notevole iperplasia delle cellule linfoidi, le quali presentano i nuclei ricchi di cromatina. L'iperplasia è in alcuni tratti così abbondante da far scomparire non solo il reticolo linfoide, ma da togliere eziandio la netta delimitazione fra follicoli e cordoni midollari da un lato ed i rispettivi seni dall'altro.

Dalle aree ove predomina l'iperplasia si passa grado a grado a quelle ove esiste la necrobiosi e l'infiltrazione parassitaria: si osserva cioè che il numero delle cellule linfoidi va gradatamente diminuendo; la maggior parte delle medesime ha il nucleo pallido, povero di granuli cromatinici ed in mezzo a queste molte altre sonvene il cui nucleo più non si colora e

nel cui protoplasma esistono dei vacuoli. In questi tratti comincia ad osservarsi la presenza dei corpicciuoli jalini, cioè dei parassiti. I vasi sanguigni nelle aree necrobiotiche fanno completamente difetto, se ne osservano soltanto nel connettivo perighiandolare: sono dilatati, ripieni di corpuscoli rossi e non hanno alcuna alterazione nelle loro pareti.

Il reperto istologico delle ghiandole linfatiche nell'infezione pseudo-tubercolare sperimentale variava alquanto da quello testè accennato nell'infezione spontanea. Difatti le cavie inoculate nel peritoneo con piccole quantità di colture, oppure con delle emulsioni di nodi pseudo-tubercolari freschi, tolti da altre cavie subito dopo la morte e disgregati in acqua sterile con tutte le cautele bacteriologiche, morivano in capo a quattro o cinque giorni presentando oltre la sopraccennata peritonite siero-fibrinosa i ganglî retroperitoneali tumefatti, di consistenza molle, poco elastica e di colorito roseo. Nelle sezioni di frammenti di questi ganglî fissati nel liquido di Hermann o nel Müller al sublimato si notava subito che le alterazioni erano meno gravi che nei ganglî delle cavie morte di infezione spontanea. Gli elementi della polpa tanto nella zona corticale, quanto nella parte midollare in taluni tratti erano bene conservati e possedevano nuclei ricchi di granuli di cromatina, in altri invece si mostravano tumefatti, col nucleo vescicoloso, pallido ed in stato di frammentazione. In questi tratti il reticolo della polpa appariva alquanto ispessito e fra alcuni gruppi di cellule si vedevano degli spazî di varia forma dovuti verisimilmente ad un certo grado di edema della polpa. Anche il reticolo dei seni appariva alquanto ispessito e nelle maglie del medesimo vedevansi numerosi linfociti oltre qualche leucocita grande con due o tre nuclei. L'aumento di volume di questi ganglî piuttosto che ad iperplasia era da considerarsi dovuto all'edema infiammatorio. Nessun netto focolaio di necrosi o nessun'area emorragica mi fu dato osservare nei ganglî linfatici durante l'infezione pseudo-tubercolare sperimentale.

Il reperto bacterioscopico nelle sezioni di ghiandole indurite in alcool assoluto ha rilevato una scarsa quantità di bacilli

corti e tozzi, i quali debolmente si colorivano colle soluzioni idroalcooliche anilinate di fucsina o di violetto di genziana, o di azzurro di metilene alla Loeffler. Questi bacilli si rinvenivano d'ordinario nella zona corticale dei ganglî retroperitoneali in mezzo alle cellule della polpa, oppure entro i seni linfatici; si trovavano sempre liberi, isolati od in piccoli gruppetti; mai entro le cellule proprie del tessuto o nei leucociti. In taluni casi, quando l'infezione sperimentale prodotta dall'introduzione di colture nel peritoneo durò più a lungo (5-8 giorni), i gangli situati al di sotto del peritoneo contenevano nella parte periferica un maggior numero di bacilli. Non osservai mai i corpicciuoli jalini che avevo trovato così abbondanti nell'infezione spontanea.

In base a questa differenza di reperto istologico e bacterioscopico tra l'infezione pseudo-tubercolare spontanea e quella sperimentale si può ritenere che nell'infezione spontanea d'origine intestinale i ganglî linfatici mesenterici costituiscono altrettanti centri in cui si fermano e si accumulano i parassiti provenienti dall'intestino. Questo accumularsi del parassita in stato di probabile attenuazione, come lo si può desumere dalla speciale sua trasformazione in sferule o blocchetti jalini determina la necrobiosi e la disgregazione delle cellule della polpa dei ganglî. Per spiegare la grande abbondanza di questi parassiti nei ganglî mesenterici delle cavie spontaneamente ammalatesi non è necessario pensare ad una moltiplicazione locale del parassita, moltiplicazione che suole avvenire quando le condizioni di vita e di sviluppo del microbio sono le più favorevoli, ma basta ammettere il frequente passaggio del parassita medesimo dall'intestino d'ordinario primitivamente ammalato. Nè è a credersi che questi ganglî mesenterici, per il fatto che ammalano prima di altri organi interni (fegato, milza, polmoni), abbiano da costituire una vera barriera alla diffusione del male. Sarebbe una barriera ben poco solida, poichè l'infiltrazione parassitaria dei detti ganglî non tarda ad essere seguita dalla penetrazione degli stessi parassiti nel fegato e nella milza.

Ciò che verisimilmente è da ammettersi si è che questo parassita si presti assai meglio a trasmettersi per le vie linfatiche anzichè per le vie sanguigne.

Nell'infezione sperimentale invece il bacillo è dotato di maggiore proprietà irritante, produce più facilmente delle essudazioni, ed in queste trova le condizioni più favorevoli al suo sviluppo ed accrescimento.

Fegato. — Non minore interesse mi offrì la ricerca istologica e bacteriologica del fegato nell'infezione pseudo-tubercolare spontanea e sperimentale. Mentre in quest'ultima l'alterazione assumeva la forma di eruzione miliare disseminata, nella prima soleva presentarsi o sotto forma di nodi caseosi grandi quanto un pisello, talora e raramente sotto forma infiltrata. Anche qui la differenza fra le lesioni rilevate nell'infezione spontanea e quelle sperimentalmente prodotte colla inoculazione di colture è spiccatissima, tanto che ad un osservatore superficiale che avesse ommesso di eseguire molte ricerche supplementari avrebbe potuto sembrare trattarsi di due processi morbosi differenti; e ciò tanto più facilmente inquantochè mentre nei noduli miliari dell'infezione sperimentale esistono zooglee di bac. specifici, queste mancano affatto nei noduli della pseudo-tubercolosi spontanea, ove si rinvengono solamente bacilli trasformati in sferule jaline od in corpi jalini allungati.

La ricerca istologica fu dapprima eseguita sopra una diecina di fegati di cavie che soccombettero all'infezione spontanea, previa fissazione dei frammenti nei soliti liquidi.

Le lesioni istologiche interessano in varia estensione e grado i diversi elementi della ghiandola. In generale gli elementi più alterati sono le cellule epatiche ed il connettivo perilobulare; meno alterati appariscono i vasi sanguigni e le vie biliari maggiori. Le cellule epatiche presentano delle modificazioni di varia natura ed intensità a secondo che si considerano in corrispondenza dei noduli pseudo-tubercolari, oppure nelle zone immediatamente limitanti detti noduli, oppure in tratti intermedii a due noduli vicini o finalmente in parti lontane da noduli o da infiltrati.

Soltanto di rado si riesce ad indirizzare la ricerca sopra un nodulo in via di formazione, quando cioè le cellule epatiche di uno o più lobuli non sono ancora completamente distrutte. Allora si nota come queste cellule comincino a non essere più disposte in ordine formando delle serie raggiate dal centro alla periferia e che in mezzo alle medesime compariscono numerosi leucociti, oltre a delle cellule connettive giovani e dei parassiti sotto forma dei noti corpicciuoli jalini ovali od allungati, colorantisi meglio alla periferia che al centro. A contribuire a disordinare le cellule epatiche concorrono anche i capillari sanguigni, che sogliono dilatarsi. In generale le cellule epatiche nel momento in cui comincia la formazione del nodulo pseudo-tubercolare perdono la loro configurazione poliedrica, si arrotondano o si allungano, spesso ingrandiscono ed i loro limiti non sono sempre molto netti. Il protoplasma perde l'aspetto leggermente reticolato, che ha normalmente, per assumere un aspetto granuloso: in taluni punti del protoplasma i granuli sono più addensati, in altri rarefatti, tanto che talora si scorgono dei vacuoli di varia grandezza, qualcuno dei quali occupa gran parte del protoplasma cellulare. I limiti della cellula si conservano chiari fino a che i vacuoli sono piccoli ed il numero dei medesimi è scarso; ma a poco a poco col progredire dell'alterazione, man mano che aumenta il numero dei parassiti nei capillari sanguigni dell'acino epatico, si nota che tali limiti vanno facendosi sempre meno evidenti, fino a scomparire quando la necrosi della cellula epatica per effetto dell'invasione del parassita è completa. Il quantitativo di grasso nel protoplasma delle cellule epatiche non mostrò di aumentare in proporzione dell'alterazione, per cui non si può parlare di degenerazione od infiltrazione grassa, ma di tumefazione idropica o di degenerazione vacuolare, modificazione che solita caratterizzare la necrobiosi della cellula.

Non meno interessanti che le alterazioni del protoplasma sono a conoscersi le modificazioni nucleari. Il corpo nucleare è relativamente più resistente del corpo cellulare; difatti, in preparati in cui la fissazione e le colorazioni sono riuscite

bene, si nota che il nucleo conserva ancora traccie della membrana cromatica e di granuli di cromatina, quando il protoplasma è già quasi completamente scomparso e sostituito da grandi vacuoli.

Le alterazioni nucleari però vanno di pari passo con quelle del corpo cellulare e consistono in una graduale diminuzione, fino a completa scomparsa, del reticolo e dei granuli cromatici ed in un progressivo assottigliamento della membrana cromatica. I granuli cromatici cominciano ad ingrossarsi notevolmente in alcuni punti, mentre in altri rimpiccoliscono e scompaiono; i granuli maggiori a loro volta impallidiscono, si frammentano e scompaiono. Onde a poco a poco il corpo nucleare si trasforma in un ammasso granuloso omogeneo, non tingibile. Il volume del nucleo talora aumenta forse per imbibizione di liquido dal corpo cellulare; tale aumento solita precedere di poco la disgregazione dell'intiero elemento cellulare. Qualche volta si riscontrano cellule epatiche con due nuclei, di cui l'uno assai pallido, senza granuli cromatici, di forma irregolare, rigonfio, che non si tinge o si colora debolmente coll'ematossilina, mentre l'altro si tinge intensamente in rosso colla safranina. Attorno a quest'ultimo il protoplasma apparisce anche meno rarefatto che non attorno al nucleo pallido, tinto leggerissimamente coll'ematossilina. A mio avviso, questo reperto che ebbi molte volte occasione di osservare in alcune aree di tessuto epatico in via di rigenerazione, è l'espressione di un vero rinnovamento della cellula epatica, rinnovamento che si inizierebbe dal nucleo con fenomeni di frammentazione. Difatti, attorno al vecchio nucleo che va impallidendo, si scorgono talora dei grossi granuli cromatici fortemente tingibili colla safranina, dai quali prenderà origine il nuovo nucleo. In quei tratti di parenchima epatico che si trovano sul limite dei noduli pseudo-tubercolari, le cellule epatiche conservano in certo qual modo la loro disposizione a cordoni, esse però sono atrofiche, presentano più vacuoli ed hanno il nucleo ancora colorabile colla safranina. Man mano che coll'occhio ci allontaniamo da questa zona

limitante il nodulo, le cellule epatiche ritornano ad avere i caratteri normali. Anche il connettivo peri ed interlobulare presenta delle alterazioni in rapporto colla comparsa dei noduli pseudo-tubercolari. Queste alterazioni consistono essenzialmente in una neoformazione, che con tutta probabilità trae origine dalle cellule fisse del connettivo medesimo e che si rende palese specialmente in quei tratti ove la distruzione delle cellule epatiche è già molto avanzata, cioè non soltanto entro i noduli pseudo tubercolari, ma ancora in quelle zone di parenchima epatico che si trovano sul limite dei noduli medesimi. In questi tratti infatti si scorge che man mano che le cellule epatiche vanno disordinandosi e modificandosi nel modo sopra accennato, compariscono accanto a loro delle cellule rotonde od ovali a nucleo unico, piuttosto voluminoso, facilmente colorantesi coll'ematossilina e colla safranina. Queste cellule connettive vanno via proliferando man mano che le cellule epatiche si atrofizzano e scompaiono. Per mezzo dei loro prolungamenti si mettono in reciproco rapporto formando un denso reticolo a maglie molto fitte entro le quali si scorgono dei residui di cellule epatiche. Verso la periferia dei noduli e nelle parti limitrofe, ove il reticolo connettivo di nuova formazione è meno fitto, si scorgono nelle maglie del medesimo qua e là delle cellule epatiche ancora poco alterate, cioè soltanto in preda a leggiera atrofia. Invece nelle parti più centrali le maglie del reticolo o sono vuote o contengono cellule epatiche in istato di necrobiosi ed in via di disgregazione. La formazione di questo connettivo deve avvenire rapidamente man mano che le cellule epatiche, sotto l'influenza del parassita vanno atrofizzandosi e necrosandosi. I nuclei di queste cellule non si mostrarono mai in fase mitotica, forse perchè i noduli esaminati erano già troppo vecchi. In mezzo a questo connettivo si vedevano scarse cellule semoventi, e mancavano i vasi sanguigni. Cosicchè i noduli pseudo-tubercolari si può dire siano costituiti da cellule connettive di nuova formazione, disposte a reticolo, mercè il fitto anastomizzarsi dei loro prolungamenti, e da residui di cellule epatiche.

Ma un altro elemento importante che entra nella costituzione di questi noduli pseudo-tubercolari, è rappresentato dal parassita specifico, che, come ho già più sopra accennato, si presenta nell'infezione spontanea sotto forma di corpicciuoli rotondi, ovali od allungati, jalini o finamente granulosi, riuniti per lo più a piccoli gruppetti di 3-6 in modo irregolare, corpicciuoli che si colorano meglio alla periferia che al centro.

Orbene se si esamina una sezione di fegato che cada attraverso ad uno o più di questi noduli pseudo-tubercolari (semprechè si tratti d'infezione spontanea delle cavie) si nota che i noduli più giovani sono quasi esclusivamente costituiti da parassiti fra cui esistono poche cellule semoventi. Nei nodi maggiori invece, la cui struttura apparisce alquanto complessa per la neoformazione connettivale, i parassiti sempre numerosi si dispongono lungo il reticolo di nuova formazione, cosicchè in certi punti del nodulo, ove la distruzione delle cellule epatiche è quasi completa e dove esiste un fitto reticolo connettivo, i parassiti si mostrano accumulati in masse rotondeggianti, mentre invece in altri punti, ove le cellule epatiche sono ancora riconoscibili, quantunque profondamente alterate dal processo necrobiotico, i parassiti si dispongono di preferenza lungo il reticolo connettivo che circonda le cellule epatiche. Questa disposizione si scorge bene specialmente alla periferia dei noduli pseudo-tubercolari. Nelle aree ove le cellule epatiche non sono ancora completamente distrutte è possibile vedere dei parassiti non soltanto in cellule che già hanno perduto il nucleo, ma ancora in alcune che lo conservano ancora. Nei preparati allestiti a doppia colorazione colla safranina e coll'ematossilina il nucleo si tinge debolmente in violetto ed i parassiti si colorano in rosso. I corpicciuoli parassitarî talora sono circondati da protoplasma granuloso, ed altre volte invece si trovano in mezzo ai vacuoli. Man mano che coll'esame microscopico ci allontaniamo dal nodulo pseudo-tubercolare vediamo che il numero dei parassiti diminuisce. Nelle zone di parenchima che limitano i noduli, i parassiti si trovano entro i capillari sanguigni ma in numero sempre

scarso. Nei detti capillari questi parassiti sono per lo più liberi e riuniti a gruppetti di tre a cinque e talora sono entro le cellule semoventi, od anche entro le cellule endoteliali dei capillari medesimi. Alcune di queste cellule endoteliali invase dal parassita si mantenevano aderenti ai cordoni di cellule epatiche limitanti i capillari medesimi, altre invece deformate, si trovavano libere nel lume del capillare dilatato.

I capillari sanguigni dei lobuli invasi dai noduli pseudotubercolari non sono più riconoscibili; il loro lume è occupato dalla neoformazione connettivale e dai parassiti. Poichè non si scorgono masse coagulate lungo i medesimi, così è a ritenersi che il loro lume sia andato gradatamente scomparendo man mano che aumentava la neoformazione connettiva; neoformazione alla quale non soltanto hanno partecipato le cellule del connettivo intra e perilobulare, ma ancora le cellule endoteliali. Nel connettivo perilobulare si scorgono dei vasi sanguigni di nuova formazione, a pareti ispessite, entro cui l'endotelio è proliferato. Dei capillari biliari intra e perilobulari, nessuna traccia ove esistono i noduli pseudo-tubercolari. Probabilmente anche questi si sono comportati in modo passivo al pari dei capillari sanguigni, lasciando occupare il loro lume dalla neoformazione connettivale.

Alquanto differente è stato il reperto istologico e bacterioscopico dei noduli pseudo-tubercolari del fegato nell'infezione sperimentale. Differenza che, come già dicemmo, può spiegarsi col decorso più rapido dell'infezione, essendo il parassita più virulento. Il fegato da cui ho ricavato i preparati più dimostrativi deriva da una cavia inoculata con piccola quantità di coltura d'agar nella cavità peritoneale e morta in quarta giornata con peritonite e setticoemia. Il fegato, come la milza, i reni ed i polmoni, era letteralmente gremito di giovanissimi noduli miliari grigi, trasparenti, distribuiti irregolarmente non soltanto alla superficie, ma anche nello spessore. Tali noduli erano costituiti in massima parte da cellule connettive neoformate a nucleo rotondo od ovale, grande e munite di prolungamenti. In mezzo ai gruppi di queste cellule si no-

tavano delle cellule epatiche in via di necrobiosi. Nella parte centrale dei singoli noduli esistevano delle zooglee di bacilli pseudo-tubercolari, corti, tozzi, i quali si coloravano debolmente coi soliti colori basici di anilina.

Il trasporto di questi bacilli ha dovuto avvenire per le vie sanguigne, poichè dal sangue della cavia si ottennero colture pure di bac. della pseudo-tubercolosi. Anche qui, come l'esame microscopico ha chiaramente dimostrato, l'azione del bacillo si è esplicata direttamente sopra le cellule epatiche determinandone la rapida necrosi, e sopra le cellule del connettivo interlobulare, dando luogo alla pronta neoformazione. In grembo a gruppi di cellule epatiche necrotizzate il bacillo ha trovato le condizioni favorevoli al suo sviluppo e, moltiplicatosi sino a formare delle zooglee, ha eccitato la neoformazione delle cellule connettive. Per cui anche il nodulo pseudotubercolare sperimentalmente prodotto consta in ultima analisi, al pari del nodulo formatosi nell'infezione spontanea, di cellule connettive, di residui di cellule epatiche e di parassiti. La differenza è più di forma che di sostanza e consiste nei caratteri morfologici del parassita e nel modo di aggrupparsi del medesimo. Tale differenza è spiegabile colle mutate condizioni di vita del parassita.

Milza. — Le localizzazioni spleniche nell'infezione pseudotubercolare sono assai meno frequenti che le epatiche. Consistono esse pure nella comparsa di noduli migliari, i quali con tutta probabilità originano dei follicoli linfoidi; difatti, se ben si pone attenzione al modo di presentarsi di ogni singolo nodulo servendosi di varî ingrandimenti ed esaminando molti preparati, si scorge che nella sua parte periferica esiste una specie di guaina follicolare costituita da parecchi fasci connettivali concentricamente disposti, nelle maglie dei quali esistono dei linfociti e qua e là anche degli scarsi corpuscoli rossi. Addossati a questi fasci connettivali si vedono delle cellule connettive fusiformi, a nucleo allungato e fortemente tingibile. Questi fasci in taluni punti sono allontanati fra di loro, forse per un leggiero grado di edema, onde risulta assai

più chiaramente una disposizione che ricorda la guaina follicolare di Kölliker. La rimanente porzione del nodulo è costituita quasi esclusivamente da numerose cellule grandi d'aspetto epitelioide, a protoplasma abbondante, finamente granuloso ed a nucleo unico rotondo od ovale, stipato fra loro, con poca sostanza fondamentale.

Verso la parte periferica del nodulo queste cellule si possono studiare un po' meglio, poichè le medesime non sono così fittamente stipate come al centro. I loro contorni non sono sempre netti, la loro forma è spesso irregolare; esse tendono ad avvicinarsi ed a fondersi in masse protoplasmatiche nucleate. I nuclei si colorano piuttosto debolmente anche colle sostanze più adatte alla colorazione, e tale fatto si va riscontrando sempre più accentuato man mano che dalla periferia si procede verso il centro del nodulo. Colà s'incontrano cellule in cui il nucleo non è più visibile od è raggrinzato, deformato e situato alla periferia del corpo cellulare. La maggior parte delle cellule epitelioidi si trovano adunque in istato di necrobiosi e tale necrobiosi ha dovuto essere preceduta da una certa neoformazione delle cellule epitelioidi che si trovano normalmente nelle parti centrali dei follicoli. Questi due fenomeni di iperplasia e di lenta mortificazione sono senza dubbio determinati dal trasporto del parassita in grembo al follicolo. Di fatti si riscontrano molti di questi parassiti entro le cellule epitelioidi ed anche liberi fra le medesime. A differenza di ciò che abbiamo più sopra notato a proposito dei noduli pseudo-tubercolari del fegato, non si osserva in quelli della milza alcuna neoformazione di tessuto di granulazione, onde tali noduli constano precipuamente di cellule epitelioidi in gran parte in via di mortificazione per la presenza dei parassiti.

La polpa splenica tutto all'intorno dei noduli è in generale povera di elementi cellulari, onde si vede spesso molto bene il reticolo linfatico. Fra questi elementi, il cui nucleo non è d'ordinario molto ricco di granuli cromatici, si scorgono dei corpuscoli rossi del sangue e delle cellule globulifere e pig-

mentifere. Nessuna alterazione degna di nota nei vasi sanguigni della milza.

Nell'infezione sperimentale, causa il decorso più rapido del processo morboso, la milza reagisce soltanto con una leggiera iperplasia della polpa. Una sola volta mi fu dato osservare la tumefazione dei follicoli per iperplasia delle cellule epitelioidi situate nella parte centrale dei follicoli medesimi.

Polmoni. — Soltanto di rado, cioè quattro o cinque volte in una trentina di autopsie di cavie morte in seguito ad infezione pseudo-tubercolare spontanea mi è accaduto di trovare dei noduli alla base dei polmoni. In questi pochi casi la formazione dei noduli era accompagnata da essudazione siero-fibrinosa nella cavità pleurica e da eruzione nodulare nel diaframma; il che indicherebbe che il processo morboso si è diffuso dalla cavità addominale attraverso le vie linfatiche del diaframma.

Questi noduli, che avevano sede alla superficie del polmone, apparivano costituiti da cellule rotonde od ovali, derivanti dal connettivo dei setti interalveolari e dal connettivo sotto-sieroso. Queste cellule in alcuni tratti del nodulo erano più numerose, riunite in piccoli gruppi e talora si mettevano fra loro in rapporto per mezzo di brevi prolungamenti. Accanto a questi elementi connettivi i quali riempivano la cavità degli alveoli e dei canali alveolari si trovavano delle cellule più grandi, d'aspetto epitelioide con nucleo unico, debolmente colorabile, le quali rappresentavano i resti dell'epitelio di rivestimento degli alveoli e dei canali alveolari. Nella parte periferica dei noduli notavansi anche dei leucociti a nucleo polimorfo. Il numero dei parassiti in questi noduli era discretamente abbondante. Essi si presentavano sotto forma dei soliti corpicciuoli jalini, più intensamente colorabili alla periferia che al centro, ed erano distribuiti non solo fra le cellule connettive del nodulo, ma ancora entro le cellule epiteliali in via di necrobiosi.

Alquanto differente si presentava all'esame istologico e batterioscopico l'infezione sperimentale. In genere quando l'ino-

culazione era fatta con colture di frequente trapiantate e quando l'atrio d'introduzione era la cavità peritoneale od il connettivo sottocutaneo, la morte delle cavie seguiva rapidamente in tre o quattro giorni, con gravi lesioni infiammatorie locali, senza formazione di noduli. Ma se si inoculavano delle colture attenuate coll'invecchiamento o delle colture anche non molto vecchie ma non mai state trapiantate si poteva determinare un'infezione a decorso più lento, cioè della durata di sei ad otto giorni ed in qualche caso si osservò all'autopsia un'eruzione di noduli migliari disseminati in quasi tutti gli organi addominali e nei polmoni. In un caso i polmoni erano letteralmente gremiti di noduli grigi, trasparenti, minutissimi, appena appena visibili ad occhio nudo; distribuiti irregolarmente tanto alla superficie, quanto nella profondità.

Nelle sezioni trasverse di frammenti di questi polmoni, fissati nell'alcool assoluto per meglio dimostrare la presenza del bac. specifico ed i suoi rapporti cogli elementi del tessuto polmonare, ho potuto notare come accanto ai noduli visibili ad occhio nudo, altri esistessero invisibili ad occhio non armato di lenti. Tali nodulini minutissimi risultarono costituiti quasi esclusivamente da zooglee di bacilli pseudo-tubercolari. Soltanto alla periferia delle zooglee notavasi una lieve proliferazione delle cellule connettive, fra cui esistevano anche delle cellule epiteliali tumefatte e desquamate. I noduli maggiori grigi, trasparenti, della grandezza di un grano di miglio, presentavano anch'essi al centro una grossa zooglea di bacilli; zooglea di forma irregolarmente tondeggiante, a contorno talora frastagliato e talora policiclico, come se risultasse dalla confluenza di più zooglee minori. Tutto al dintorno di queste zooglee si scorgeva un'intensa neoformazione di cellule connettive rotondeggianti od ovàli, derivanti dalle cellule fisse dei setti interalveolari. Tali cellule neoformate riempivano gli alveoli ed i canali alveolari, alla superficie dei quali non si riscontrava più alcuna cellula epiteliale; taluna di esse tumefatta e desquamata trovavasi in mezzo alle cellule connettive neoformate. Negli alveoli dei lobuli vicini si notava un'essu-

dazione siero albuminosa entro cui esistevano delle cellule epiteliali desquamate, munite talora di due nuclei; i setti interalveolari dei lobuli vicini presentavano anch'essi una quantità di cellule fisse maggiore del normale. Cosicchè tutto attorno al nodulo pseudo-tubercolare si solita trovare una zona di acuta infiammazione interstiziale produttiva.

Questo reperto che ho qui brevemente accennato in fine di questo studio sulla pseudo-tubercolosi dei roditori, è perfettamente identico a quello registrato da Malassez e Vignal fino dal 1889. Senonchè i risultati di queste mie ricerche completano a mio avviso, specialmente dal punto di vista biologico, gli studî fatti sul parassita della tubercolosi zoogleica da Malassez e Vignal, Eberth, Charrin e Roger, Dor, Pfeiffer, Nocard, Zagari, Grancher e Ledoux Lebard, Courmont, Kitt, Liénaux, Parietti, Cazal e Vaillard, Preisz e Guinard, ecc. Nessuno infatti di questi Autori, per quanto concorde nell'ammettere la grande mutabilità dei caratteri morfologici del parassita, a seconda delle sue condizioni di vita, ci aveva fino ad oggi fatto conoscere le speciali modificazioni che il bacillo della tubercolosi zoogleica presenta entro i tessuti animali; modificazioni che, in alcuni momenti, hanno una grande analogia con quelle a cui, secondo Metschnikoff andrebbe talora incontro il bac. della tubercolosi vera, nelle cellule giganti del tubercolo.

A nessuno degli autori che fino ad oggi si erano occupati dello studio della tubercolosi zoogleica era sfuggita la grande difficoltà di dimostrare entro i noduli pseudo-tubercolari il parassita specifico, specialmente se si trattava di animali ammalati spontaneamente. Ma non pertanto si esitava ad ammettere l'esistenza di uno speciale bacillo come causa della malattia, e taluno (Malassez e Vignal) cercava di spiegare la negatività del reperto bacterioscopico dei noduli degli animali spontaneamente ammalati, ammettendo che non si conoscessero bene le modalità di colorazione.

A me sembra di avere data una spiegazione più soddisfacente, dimostrando all'evidenza colle mie ricerche istologiche

e colle colture in goccia pendente di materiale che non conteneva alcuna forma bacillare o micrococcica, *come il bacillo della tubercolosi zoogleica si modifichi totalmente a contatto delle cellule animali sia nella forma, sia nel modo di comportarsi colle sostanze coloranti, da poter essere scambiato per un prodotto delle stesse cellule animali.* Tali modificazioni rappresentano a mio avviso la conseguenza di una vera lotta che s'impegna fra il parassita e le cellule dei tessuti animali con cui viene a contatto. Che questa lotta s'impegni direttamente colle cellule fisse dei tessuti si dimostra colla presenza dei parassiti entro le dette cellule, specialmente del fegato e dei centri germinativi dei follicoli linfoidi intestinali, dei follicoli delle ghiandole mesenteriche e della milza. La penetrazione dei parassiti nell'elemento cellulare è senza dubbio la causa della necrobiesi cellulare.

Le sopradette modificazioni del parassita sono d'indole regressiva, cioè delle forme involutive; difatti trasportando il parassita sopra terreni artificiali di nutrizione od inoculando in quantità relativamente grandi delle emulsioni di noduli pseudo-tubercolari, si riesce a rinvigorire il parassita ed a fargli cambiare di forma, cioè a trasformarlo in un bacillo corto e tozzo, facilmente tingibile.

Questo fatto mi sembra avere una non lieve importanza, non solo perchè completa le nostre conoscenze sulla biologia del bacillo della tubercolosi zoogleica, ma ancora perchè c'impone un grande riserbo nel fare la diagnosi di tubercolosi vera in alcune specie di animali, come negli ovini e nei bovini, nei quali, come è noto, s'incontrano delle difficoltà a dimostrare coll'esame bacterioscopico il bacillo di Koch.

Un altro fatto importante che risulta dall'insieme dei miei studî riguarda le variazioni di virulenza del bac. della tubercolosi zoogleica. Già da Zagari era stato notato come inoculando colture giovani alle cavie ed ai conigli si produceva una forma morbosa caratterizzata dalla formazione di grossi nodi caseosi, laddove se si inoculano gli animali con colture dopo una lunga serie di trapianti, si produceva una forma di

malattia caratterizzata da un' eruzione migliare in molti organi interni.

Orbene questo fatto, che fu nel corso delle mie ricerche più volte confermato, trova la sua spiegazione non soltanto in un migliore adattamento del bacillo specifico alla vita parassitaria, ma ancora in un aumento di virulenza del parassita, passando più volte attraverso terreni di nutrizione favorevoli al suo sviluppo. Non è improbabile che vegetando sopra terreni artificiali questo microfita fabbrichi delle speciali sostanze tossiche, che introdotte insieme alle colture, anche in piccolissime quantità, negli animali d'esperimento molto sensibili (cavie, conigli) valgano ad indebolire la resistenza degli elementi istologici, male disponendoli alla lotta e favorendo così lo sviluppo e la diffusione del parassita. Questa mia ipotesi troverebbe un certo fondamento nei risultati delle ricerche di Courmont.

Un ultimo fatto da me rilevato nello studio delle proprietà biologiche del bacillo della pseudo-tubercolosi e la cui importanza si riferisce specialmente al modo come può verificarsi l'infezione spontanea degli animali, consiste nella grande resistenza vitale che il parassita ha, potendosi conservare vivo ed attivo fino per sei mesi, se racchiuso entro tubetti di vetro, al riparo dall'aria e dalla luce, senza presenza di altro mezzo nutrizio all'infuori dei detriti cellulari ricavati in forma di emulsioni dai noduli pseudo-tubercolari. In rapporto con questa grande resistenza vitale del parassita, si può ammettere che il medesimo in determinate condizioni si conservi a lungo nel mondo esterno e penetrando nel canale digerente dei piccoli erbivori, possa dare origine alla cosidetta tubercolosi zoogleica.

Padova, Dicembre 1896.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXI. N. 16.

Spedizione scientifica al Monte Rosa
diretta dal Prof. P. GIACOSA.
(1896)

Lorenzo SCOFONE

ESAME BATTERIOLOGICO DI NEVE E GHIACCIO

NOTA II.

Nella mia prima nota (1) su questo argomento, dopo aver riportati i risultati dei conteggi di numerose piastre seminate con acqua di fusione di neve, facevo notare come talune fra quelle segnate come seminate con acqua proveniente da neve profonda contenessero un numero di germi maggiore che non quelle seminate con acqua di neve superficiale proveniente dalla stessa località. Alla constatazione di questo fatto facevo seguire alcune riserve sulla opportunità di considerare realmente come profonda la neve in questione, ed altre considerazioni per le quali rimando il lettore alla nota citata (2); riserve e considerazioni che mi spinsero ad intraprendere questa nuova serie di ricerche.

Basandomi sul fatto già da me constatato che la sola differenza di altitudine (entro certi limiti) non sembra portare variazioni considerevoli nel numero e nella specie dei microrganismi, mi sono servito per queste ricerche di alcuni piccoli

(1) « Esame batteriologico di acque di neve, di torrente e di lago » (*Arch. per le scienze med.*, 1895, vol. XX, n. 12).

(2) L. c., pag. 284.

nevai, residuati dalla neve caduta nell'inverno, esistenti nel *piano d'Indren* (altitud. m. 2460), località che per essere vicina all'alp di Lavez e di facile accesso, si prestava molto bene alle mie ricerche.

I nevai in questione, di un discreto spessore, erano ricoperti da una solida crosta, buona protezione per gli strati profondi.

I campioni vennero prelevati con la trivella di Fraenkel (seguendo tutte le norme in uso per l'esame batteriologico degli strati profondi del terreno) e ad una profondità di 40-50-60 cm. Era molto difficile spingere più oltre la trivella nella neve compatta.

In queste ricerche sarebbe utile servirsi di un istrumento di dimensioni maggiori e di maggior solidità. Quando ho voluto spingere la trivella nella neve oltre alla profondità ora indicata, subito ai primi tentativi venne a guastarsi, obbligandomi ad interrompere le mie ricerche.

La neve estratta con una spatola di platino dalla trivella veniva fatta cadere nei tubi di vetro descritti nella mia precedente memoria (1). Questi tubi poi nelle apposite cassette e colle solite norme erano portati all'alp di Lavez, dove subito si procedeva a seminare l'acqua di fusione della neve nelle scatole Petri.

Come nelle precedenti ricerche le scatole venivano mantenute in termostato a +18 —20 centigradi, ed il conteggio delle colonie parecchie volte ripetuto a diverse epoche dalla seminagione, anche (quando le forme fondenti non lo impedivano) dopo una quindicina di giorni.

Riassumo per brevità in una tavola i risultati ottenuti.

I.

Piccolo nevaio nel *piano d'Indren*. Neve vecchia residua dell'inverno. Crosta dura e resistente, neve compatta. Anche per la posizione stessa di

(1) Per quanto riguarda la letteratura, il metodo tenuto in queste ricerche, le condizioni nelle quali le ricerche stesse vennero fatte, rimando al mio primo lavoro, l. c.

questo nevaio, è poco probabile che i diversi strati possano essere stati sconvolti dal vento. La trivella viene affondata per circa 40 cm.

1 Acqua di fusione neve $^1/_2$ cc. Colonio 91 (di cui 5 muffe).
2. » » » » $^1/_2$ cc. » 27 (di cui 2 fluidif. e 5 muffe).
3. » » » » $^1/_2$ cc. » 24 (di cui 1 fluidif. e 5 muffe).

II.

Piccolo nevaio a sinistra dell'Indren. Neve vecchia residua dell'inverno. Crosta dura intatta. I campioni si prelevano colla trivella a circa 40 cm. di profondità.

1. Acqua di fusione neve $^1/_2$ cc. Colonie 1 (muffa).
2. » » » » $^1/_2$ cc. » 9 (muffe 8 fluidific.).

Campioni prelevati sullo stesso nevaio breve distanza dai precedenti.

3. Acqua di fusione neve $^1/_2$ cc. Colonie 34 (di cui 27 muffe).
4. » » » » $^1/_2$ cc. » 71 (massima parte muffe).

III.

Altro piccolo nevaio a sinistra dell'Indren e sotto al precedente. La neve è vecchia, residua dell'inverno. Ricoperta dalla solita crosta dura molto compatta La trivella viene affondata per circa 50 cm.

1. Acqua di fusione neve $^2/_{10}$ di cc. Colonie 6 (di cui tre muffe).
2. » » » » $^2/_{10}$ di cc. » 6.

Da questi stessi nevai di cui studiavo il contenuto batterico degli strati profondi non ho trascurato di prelevare campioni di neve superficiale e di studiarne il contenuto batterico.

Riunisco i dati degli esami delle diverse piastre in una tabella:

I.

Piccolo nevaio a sinistra dell'Indren. Neve superficiale.

Acqua di fusione $^1/_2$ cc. Colonie 32 (in massima parte muffe).
» » » 1 cc. » 25 (una fluidific.).
» » » 1 cc. » 33 (una fluidific.).

II.

Altro nevaio a sinistra dell'Indren.

Acqua di fusione 1 cc. Colonie 88 (in massima parte muffe).
» » » $^1/_2$ cc. » 17.
» » » $^1/_2$ cc. » 26.

I risultati di queste nuove osservazioni non differiscono gran che da quelli ottenuti dai campioni di neve superficiale e poco profonda prelevati negli estati del 1894 e del 1895.

Nelle osservazioni di quest'anno si nota una minor differenza nel contenuto batterico tra la neve superficiale e la neve profonda.

E ciò malgrado nelle prime osservazioni la neve non meritasse che relativamente il titolo di profonda.

Non credo, del resto, che di poter costituire confronti fra le osservazioni fatte.

Negli estati del 1894 e 1895 e quelle fatte nell'estate scorsa le condizioni metereologiche sono troppo diverse.

Si ebbe nei due primi anni, nel 1894 in special modo, durante gli ultimi giorni del luglio e quasi tutto l'agosto una lunga serie di belle giornate. Sole splendido, temperatura mite durante il giorno, notti limpide e rigide. L'azione diretta dei raggi solari, il gelo ed il disgelo creavano ai microrganismi degli strati superficiali di neve condizioni di vita più precarie che non per quelli degli strati profondi. Questa diversità di condizioni col tempo nebbioso, anzi quasi sempre piovoso e freddo di quest'anno, venivano in gran parte ad essere eliminate.

Mi limito quindi a constatare come anche negli strati profondi di neve caduta da parecchi mesi sia possibile trovare microrganismi vivi in grado di crescere bene sugli ordinarî nostri mezzi di cultura.

Ho seguitato anche quest'anno ad occuparmi dei microrganismi del ghiaccio. Riservandomi di ritornare sull'argomento quando avrò radunato un maggior numero di osservazioni, accenno ora soltanto che in quasi tutti i campioni di ghiaccio esaminati rinvenni dei microrganismi in numero variabile.

Per la questione della presenza di microrganismi nell'aria e nella neve delle altissime regioni, mi pare importante l'osservazione seguente fatta durante il soggiorno sulla vetta del Monte Rosa.

Nella sera del 19 agosto e durante tutta la notte dal 19 al 20 soffiò sulla punta Gnifetti (m. 4559) un vento fortissimo che durò fino al giorno seguente. Dalla furia della bufera era lanciato contro le pareti della capanna Margherita un finissimo nevischio che non era formato dalla neve superficiale dei ghiacciai sollevata e trasportata dal vento, ma di cristallini di ghiaccio formatisi nelle alte regioni atmosferiche.

Verso le 9,[30] del giorno 20 ho esposto aperte per pochi minuti quattro scatole Petri (in cui era solidificato il solito strato di gelatina) fuori della capanna.

Le scatole erano messe fuori una volta dalla finestra Nord della camera che serve di osservatorio, e ritirate dopo qualche minuto, appena un po' di nevischio si era depositato sulla gelatina.

Anche in queste scatole ho visto svilupparsi, in scarso numero però, microrganismi.

Scatola	N. 1.	Colonie	N. 5.
»	N. 2.	»	N. 4.
»	N. 3.	»	N. 1 (muffa).
»	N. 4.	»	N. 2 (una muffa).

R. Zoia, *Stato attuale degli studî sulla fecondazione.* (*Bollettino scientifico di Pavia*, 1896-97, vol. XVIII e XIX).

In questa monografia sono raccolti con grande cura ed ordinati e discussi con molta critica gli studî fatti finora intorno alla fecondazione. La materia vi si trova così logicamente disposta da risultarne un tutto organico di lettura molto agevole ed efficace.

L'A. dopo avere esposto separatamente il risultato di quanto è stato fatto sulla *copulazione degli elementi sessuali*, sui *processi interni della fecondazione*, sulla *cromatina*, sulla *maturazione degli elementi sessuali*, sulla *polispermia*, sulla *partenogenesi* e sul *confronto tra la fecondazione negli animali e nei vegetali e la coniugazione nei protozoi*, chiude il lavoro trattando delle diverse teorie della fecondazione e riassumendo i risultati analizzati in molto chiari quadri sinottici.

Nell'esposizione di questo difficile ed interessantissimo capitolo della biologia, al quale ha portato notevoli contributi originali, R. Zoia dimostra quanto grande fosse la sua competenza e come fosse sereno il suo giudizio, libero da pregiudizî di scuola, guidato solo dalla evidenza dei fatti e dalla serietà delle interpretazioni.

In questo lavoro si ha un documento che ancora una volta fa vivamente rimpiangere la immatura e violenta scomparsa del giovane biologo.

SACERDOTTI.

G. BIZZOZERO, *Direttore Responsabile.*

Torino. — Tipografia VINCENZO BONA.

Fig. 1.



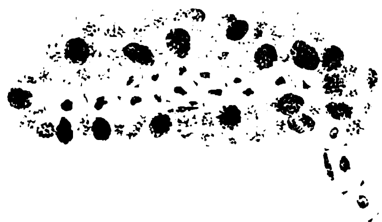
Fig. 2.



Fig. 3.



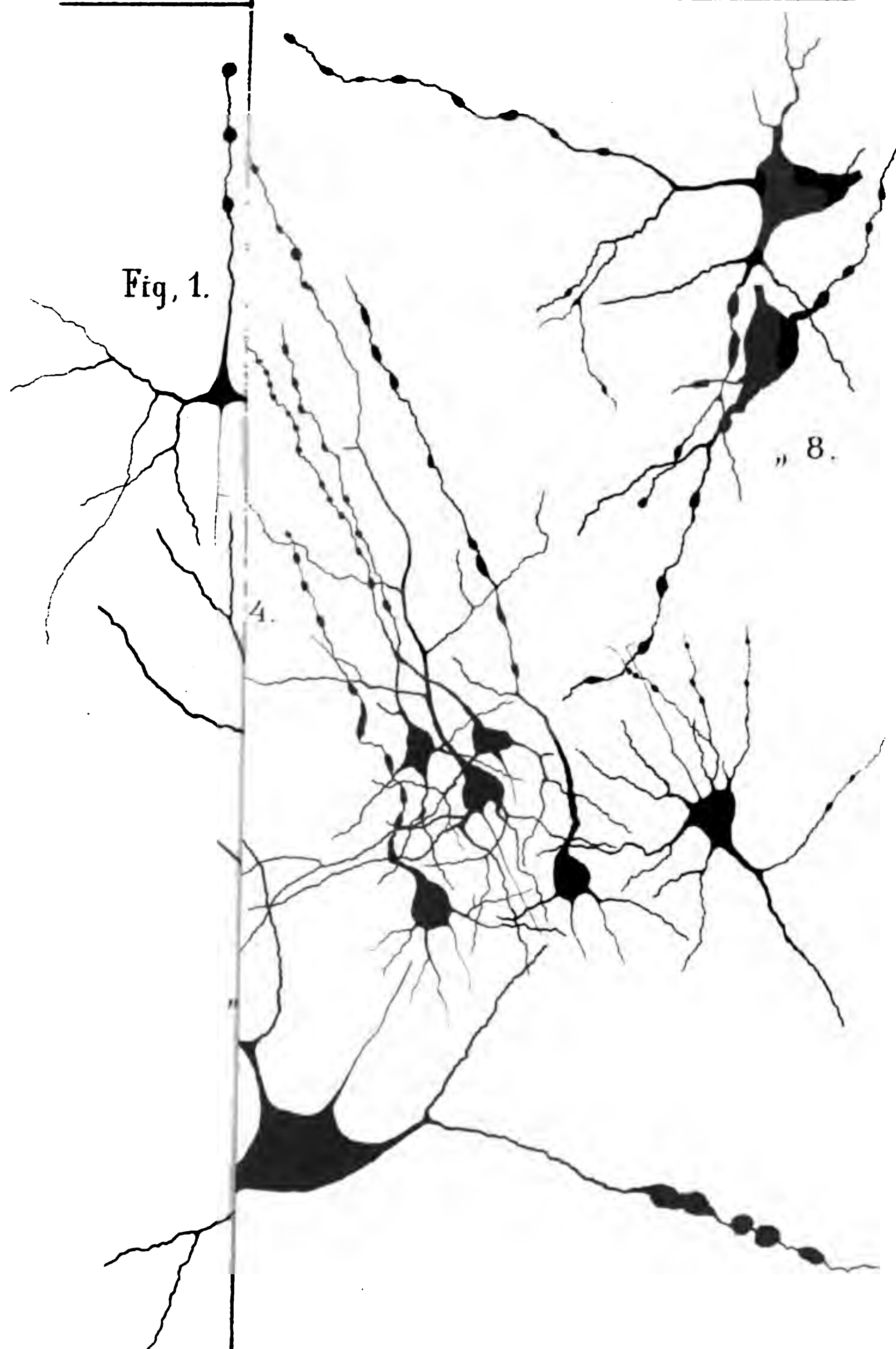
Fig. 4.



Guarnieri dis: L. Benedetti inc.

R Lit: Gozani - Pisa


Fig. I.
„ II.
„ III.
„ IV.
„ V.
„ VI.
„ VII.
„ VIII.
„ IX.
„ X.
„ XI.
„ XII.


Fig. 1.
4.
„ 8.



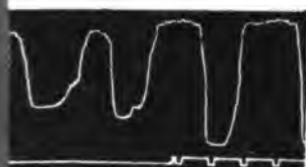


Fig. 5

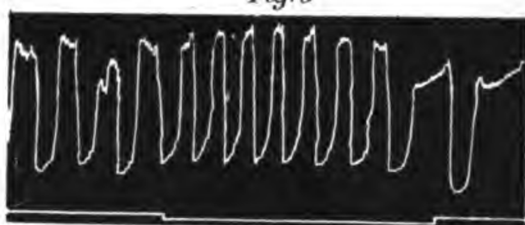


Fig. 8

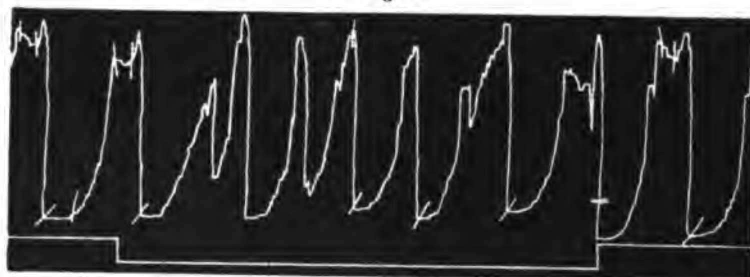


Fig. 13 a

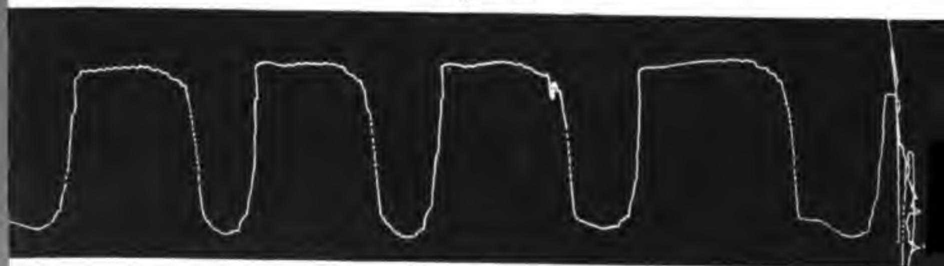


Fig. 13 b

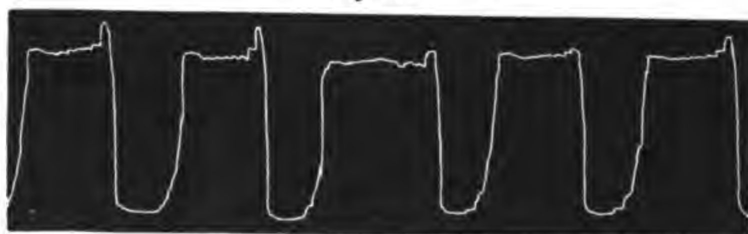
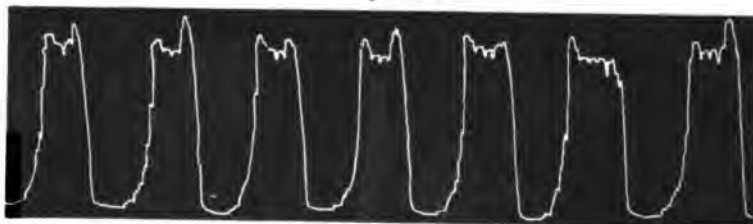
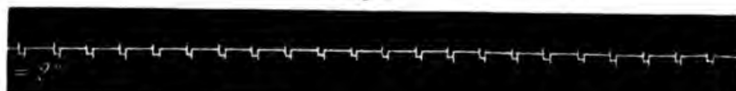


Fig. 13 c





Tempo



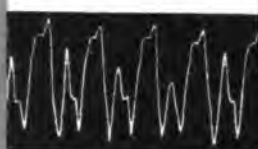
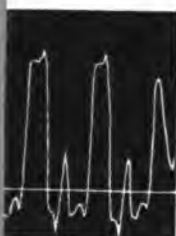




Fig. 15 b





4 c



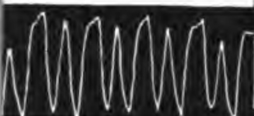


Fig. 14 d





Fig. 16 b

g. 16





Fig. 16 E β

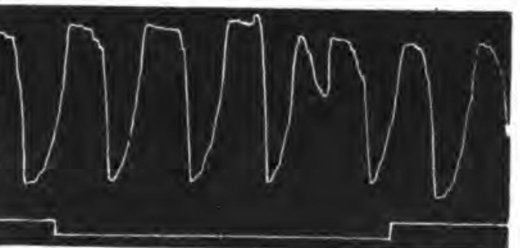




Fig. 16 E ε



